

# PLACEBOKONTROLLIERTER VERGLEICH DER SPINALEN APPLIKATION VON MORPHIN UND MORPHIN-CLONIDIN IM HINBLICK AUF DIE ANALGESIEQUALITÄT UND HORMONELLE STRESSANTWORT BEI KORONAR- CHIRURGISCHEN PATIENTEN

ANDREAS KAYß

## INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

---

édition scientifique  
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2007

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2007

© 2007 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
édition scientifique

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

**[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)**

**Placebokontrollierter Vergleich der spinalen Applikation  
von Morphin und Morphin-Clonidin im Hinblick auf die  
Analgesiequalität und hormonelle Stressantwort bei  
koronarchirurgischen Patienten**

**INAUGURALDISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Andreas Kayß**

aus Wattenscheid (jetzt Bochum)

Gießen 2006

Aus dem Herz- und Kreislaufzentrum Rotenburg an der Fulda  
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin  
Leiter: PD Dr. med. Dieter Kling  
in Rotenburg an der Fulda

Gutachter: PD Dr. D. Kling

Gutachter: Prof. Dr. D. Schranz

Tag der Disputation: 22.01.2007

## Inhalt

1	Einleitung .....	5
2	Methodik .....	9
2.1	Patienten .....	9
2.2	Gruppenbildung und Studienmedikation .....	9
2.3	Ausschlußkriterien primär .....	11
2.4	Ausschlusskriterien im Verlauf .....	11
2.5	Meßzeitpunkte (MZP) Stresshormone .....	11
2.6	Probengewinnung .....	12
2.7	Probenanalyse .....	12
2.7.1	Cortisol .....	12
2.7.2	ADH .....	13
2.7.3	ACTH .....	14
2.7.4	Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) .....	14
2.8	Meßzeitpunkte Hämodynamik, pO <sub>2</sub> und pCO <sub>2</sub> .....	15
2.9	Langzeit-EKG .....	15
2.10	Postoperative Analgesie (PCA-Pumpe) – Schmerzskala – Messzeitpunkte .....	16
2.11	Datenerhebung .....	17
2.11.1	Patienten-Profil .....	17
2.11.2	Zeiten und Parameter .....	17
2.12	Narkoseführung .....	18
2.13	Operation .....	19
2.14	Intensivstation .....	19
2.15	Statistische Methodik .....	20
3	Ergebnisse .....	21
3.1	Gruppenzusammensetzung .....	21
3.1.1	Biometrische Daten .....	21
3.1.2	Medikamente und Vorerkrankungen .....	21
3.2	OP-Zeiten und Anästhesiemedikation .....	23
3.3	Bypassanzahl und Blutverlust .....	24
3.4	Katecholamine intraoperativ .....	24
3.5	Hämodynamik .....	25
3.5.1	Herzfrequenz (HF) .....	26
3.5.2	Mittlerer arterieller Druck (MAP) .....	26
3.6	Hormone .....	27
3.6.1	Cortisol .....	27
3.6.2	ADH .....	28
3.6.3	ACTH .....	29
3.6.4	Adrenalin .....	30
3.6.5	Noradrenalin .....	31
3.7	VAS-Werte (Einschätzung der Schmerzintensität auf einer Visuellen Analog Skala durch den Patienten) .....	32
3.8	Latenzzeit bis zum ersten Schmerzmittel-Abruf .....	33
3.9	Opioid-Bedarf (Piritramid-Verbrauch) .....	34
3.10	Sedierung .....	35
3.11	Nebenwirkungen der Opioid-Applikation .....	36
3.12	Nachbeatmung .....	37
3.13	Maximaler pCO <sub>2</sub> post extubationem .....	38
3.14	Hypertonie postoperativ .....	38

3.15	EKG-Veränderungen postoperativ .....	39
4	Diskussion .....	40
4.1	Methodenkritik .....	40
4.1.1	VAS-Skala .....	40
4.2	Die Morphin-Spinalanalgesie .....	41
4.3	Wirkweise des Morphins .....	44
4.3.1	Pharmakokinetik (allgemein) .....	44
4.3.2	Pharmakokinetik (subarachnoidal) .....	45
4.3.3	Eliminationsweg .....	46
4.3.4	Gewebetoxizität .....	46
4.3.5	Wirkweise .....	46
4.3.6	Nebenwirkungen .....	48
4.4	Clonidin als Adjuvans zur neuraxialen Schmerztherapie .....	51
4.5	Wirkweise des Clonidins .....	52
4.5.1	Pharmakologie (allgemein) .....	52
4.5.2	Pharmakokinetik (subarachnoidal) .....	52
4.5.3	Gewebetoxizität .....	53
4.5.4	Wirkweise .....	53
4.5.5	Nebenwirkungen .....	54
4.6	Diskussion der eigenen Ergebnisse .....	56
4.6.1	Studiendesign .....	56
4.6.2	Gruppenvergleichbarkeit .....	56
4.6.3	Narkoseführung und operative Einflüsse .....	56
4.6.4	Bewertung des hämodynamischen Verhaltens und des intraoperativen Katecholaminbedarfes .....	58
4.6.5	Hypertonie postoperativ .....	60
4.6.6	Hormone .....	61
4.6.7	Katecholamine .....	64
4.6.8	EKG-Veränderungen .....	70
4.6.9	VAS-Werte .....	72
4.6.10	Piritramidverbrauch und Latenz bis zum ersten Schmerzmittelbolus .....	75
4.6.11	Nachbeatmung und maximaler postoperativer pCO <sub>2</sub> .....	76
4.6.12	Risikoabwägung .....	77
5	Fazit .....	88
6	Zusammenfassung .....	89
7	Summary .....	92
8	Literaturverzeichnis .....	94
9	Tabellarischer Anhang der Ergebnisse .....	107
	Lebenslauf .....	109
	Danksagung .....	110
	Erklärung .....	110

# **1 Einleitung**

## *Warum Schmerztherapie?*

Eine optimale Schmerztherapie für Patienten in der postoperativen Phase gewinnt umso mehr an Bedeutung, je invasiver der Eingriff und je morbider der Patient ist. Eine unzureichende Analgesie nach Operationen – insbesondere Oberbauch- oder Thoraxeingriffen – gilt als zusätzlicher Risikofaktor für die postoperative Rekonvaleszenz [88, 92, 105]. Ein quälender Wundschmerz begünstigt die flache Atmung und die Suppression des Hustenstoßes. In der Folge kann es zu Atelektasenbildung, respiratorischer Insuffizienz und Hypoxämie kommen. Im Rahmen einer schmerzbedingten, überschießenden Sympathikusaktivierung drohen zudem Tachykardie, Hypertonie und bei gefährdeten Patienten letztlich die kardiale Ischämie [88, 104, 144].

Die Arbeitsgruppe um Mangano konnte 1992 den Nachweis führen, dass die Rate an ST-Strecken-Veränderungen als Marker der postoperativen kardialen Ischämie bei koronarchirurgischen Patienten durch eine intensivierte Schmerztherapie signifikant gesenkt werden kann [105]. Dem Mechanismus dieser "Kardioprotektion" liegt die nachhaltige Unterdrückung der sympathogenen Stressantwort zu Grunde. Letztere ist mitverantwortlich für die Aktivierung von Thrombozyten und Fibrinogen (relative Hyperkoagulopathie), eine vermehrte Vasokonstriktion (Erhöhung der kardialen Nachlast) und eine mögliche Imbalance von Sauerstoffbedarf (erhöht durch Steigerung der Herzfrequenz und der Inotropie) und Sauerstoffangebot (eingeschränkte Koronarreserve bei koronarer Herzerkrankung), die letztlich in die Herzinsuffizienz und den Myokardinfarkt münden kann [105].

Einen weiteren Hinweis auf die wichtige Rolle der perioperativen Stressreaktion als Indikator und gleichzeitig möglichen Verursacher einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität gab die im Jahre 1990 veröffentlichte Arbeit von Anand und Mitarbeiter. Sie untersuchten insgesamt 15 Neonaten, die sich auf Grund eines komplexen, angeborenen Herzfehlers einer Operation unterziehen mussten. Die 4 verstorbenen Kinder zeigten dabei "extreme hormonelle und metabolische Reaktionen", die in erhöhten Adrenalin-, Noradrenalin-, Cortisol-, Laktat- und Blutzuckerserumspiegel zum Ausdruck kamen, während klinische und hämodynamische Parameter im Vergleich zu den überlebenden Kindern keine Unterschiede aufwiesen [5].

Darüber hinaus gilt es, der Entwicklung eines chronischen "Post-Thorakotomie-Syndroms", welches sich in bis zu 10 % aller Fälle mit starken Schmerzen als Spätkomplikation nach ACVB-Operationen (Arterio- oder Aortocoronarer Venen-Bypass) manifestiert und dessen Pathogenese mit einer unzureichenden primären Schmerztherapie in Zusammenhang gebracht

wird, möglichst früh entgegen zu treten [35, 86, 87, 125].

Neben diesen medizinischen Rationalen besteht letztendlich auch eine ethische Verpflichtung des Arztes zur suffizienten Schmerztherapie. Wird gegen dieses Gebot in grobem Maße verstoßen, können Schadensersatz, Schmerzensgeld oder sogar strafrechtliche Sanktionen die Folge sein [155].

#### *Problematik:*

Der Grat zwischen einer effizienten Analgesie und einer unerwünschten, übermäßigen Sedierung ist oft schmal. Nicht-Opioid-Analgetika sind bei häufig vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen oder Ulcusanamnesen nicht unproblematisch und in der Monotherapie nach größeren operativen Eingriffen nur selten ausreichend.

#### *Das ideale Analgesie-Konzept:*

Die ideale analgetische Therapie befreit den Patienten weitestgehend von seinen Schmerzen, ohne ihn anderweitig zu beeinträchtigen oder gar zu schädigen. Sie wird die generalisierte, sympathotone Reaktion auf die "Verletzung" abmildern, um somit das kardiovaskuläre System zu schützen und die körpereigenen Ressourcen schonen, so dass nötige reparative, anabole Vorgänge effizienter erfolgen können.

#### *Unser Ansatz:*

Seit dem Ende der siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts finden sich Berichte in den anästhesiologischen und intensivmedizinischen Fachpublikationen über die Spinalanalgesie (SpA) mit Morphin im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie nach koronaren Bypass-Operationen. Auslösendes Moment für diesen neuen Therapieansatz war der Nachweis von Opiat-Rezeptoren auf cerebraler und spinaler Ebene durch Pert 1973 und Yaksh 1976 [123, 166]. Man erhoffte sich, dem Ideal einer Schmerztherapie höchster Effizienz mit minimalen zentralen Effekten (hier vor allem der Sedierung) nahe gekommen zu sein. Die Mehrzahl der folgenden Veröffentlichungen zeichnete ein durchaus positives, gleichwohl aber auch inhomogenes Bild, hinsichtlich der Qualität und Nebenwirkungen dieser Methode [27, 28, 50, 66, 107, 116, 140, 152, 159].

An unserer Klinik wurde die Morphin-Spinalanalgesie im Jahr 1999 zunächst für die über den Zugangsweg einer links antero-lateralen Thorakotomie revaskularisierten Patienten eingeführt (sogenanntes MIDCAB-Verfahren = minimal invasiv direct coronary artery bypass grafting). Es zeigte sich, dass diese "minimal invasiv" operierten Patienten erheblich höhere



Schmerzscores aufwiesen, als die in herkömmlicher Weise median Sternotomierten. Dabei waren die MIDCAB-Patienten mit der sukzessiven intravenösen Titration von Opiaten (in der Regel Piritramid) aus der Hand der Pflegekraft oder des Arztes nur recht unbefriedigend einzustellen.

Heres et al. [76] zeigten, dass die Morphin-Spinalanalgesie bei MIDCAB-Patienten eine verlässliche Methode zur postoperativen Schmerztherapie ist, insbesondere im Hinblick auf die mit der Operationstechnik einhergehenden höheren Schmerzintensitäten. Dieser Vorteil, der profunden Analgesiequalität bei ausreichender Vigilanz, sollte nach unserer Ansicht auch allen anderen, unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operierten Patienten, zu gute kommen.

#### *Die Kombination mit Clonidin*

Die analgetische Potenz des subarachnoidal applizierten Clonidins ist fast ebenso lange bekannt wie die des Morphins [121, 138, 168]. Aus Tierversuchen, Fallberichten und einzelnen kleinen Studien geht hervor, dass die Kombination von intrathekalem Morphin mit dem alpha-2-Agonisten Clonidin eine additive Wirkung zeitigt [43, 63, 85, 97, 110, 119, 120, 127, 142, 168]. Plummer [127] postulierte in einer Studie am Rattenmodell aus dem Jahre 1992, in der verschiedene Adjuvantien in Kombination mit intrathekalem Morphin auf ihre analgetischen Wirksamkeit hin getestet wurden, einzig für Clonidin einen supraadditiven Effekt. Siddall beschrieb 2000 ebenfalls einen Synergismus in der Anwendung bei Patienten mit chronischen Schmerzen, wobei die "Kombination von Clonidin und Morphin (intrathekal) wirksamer ist, als jedes Medikament für sich alleine gegeben" [142].

Da die Morphin-Spinalanalgesie durch das Verfahren der Einmalpunktion in ihrer Wirkdauer zeitlich limitiert ist, lag es nahe den Versuch zu unternehmen, durch eine Kombination mit einem adjuvanten Medikament, welches über einen alternativen Wirkmechanismus verfügt, die Qualität und Dauer der Morphin-Analgesie – ohne deren Nebenwirkungen – zu steigern. Neben der analgetischen Clonidin-Wirkung, ist auch ein antiinflammatorisch – sympatholytischer und kardioprotektiver Effekt in Arbeiten von Pouttu [128], Kim [89] und Stümeier [149] beschrieben. Die orale Prämedikation mit Clonidin führte zu deutlich verminderten intraoperativen Noradrenalin- und Interleukin-6-Serumspiegeln, sowie zu einer Verringerung von postoperativen Ischämie-Episoden.

Anfang 2000 entschlossen wir uns, das "neue" Verfahren im Rahmen einer randomisierten, prospektiven, doppelblind angelegten Studie zu evaluieren.

*Fragestellung:*

Im Mittelpunkt dieser Studie steht der Vergleich zwischen subarachnoidal appliziertem Morphin und einer Kombination aus Morphin und Clonidin im Hinblick auf die Qualität der postoperativen Schmerztherapie nach koronaren Bypassoperationen. Dabei untersuchen wir die Frage, inwieweit Clonidin als Adjuvans des intrathekalen Morphins synergistisch oder gar supraadditiv wirkt und zu einer Verlängerung oder Intensivierung der Analgesie und Glättung des Kreislaufprofils bzw. Dämpfung der postoperativen hormonellen Stressantwort führt. Parallel dazu überprüfen wir die der Arbeit zu Grunde liegende These, dass die Morphin-Spinalanalgesie einer intensivierten, intravenösen Analgesie mit Piritramid mittels PCA- (patient controlled analgesia) Perfusorpumpe, dem "Goldstandard" der konventionellen intravenösen Schmerztherapie, überlegen ist und die Inkaufnahme eines potentiell erhöhten Risikos rechtfertigt.

## **2    Methodik**

Wir stellten allen Studienpatienten eine Schmerzmittel-Perfusorpumpe zur Verfügung, über die ein Opioid-Bolus in einem vorher abgesteckten Rahmen eigenständig abgerufen werden konnte. Der Einsatz dieser sogenannten PCA-Pumpe schaltet zum einen den behandelnden Arzt und das Pflegepersonal als "Störgrößen" weitestgehend aus, zum anderen erlaubt dieses Gerät die detaillierte Protokollierung der Bolusanforderungen.

Zur Messung der Qualität der Schmerztherapie verwendeten wir eine visuelle Analogskala (VAS), mit deren Hilfe die Patienten die von ihnen empfundene Schmerzintensität quantifizieren konnten. Des Weiteren führten wir perioperativ quantitative Analysen ausgewählter "Stresshormone" im Blutplasma durch, die uns eine Differenzierung der Schmerztherapieverfahren hinsichtlich der Supprimierung der physiologischen Stressantwort ermöglichen sollten und damit auch als mittelbares, objektives Qualitätsmerkmal der Analgesiequalität fungierten. Die hämodynamischen Basisparameter Herzfrequenz und Blutdruck, eine kontinuierliche EKG-Registrierung und Blutgasanalysen dienten als zusätzliche Zielparameter, anhand derer eine vergleichende Beurteilung der unterschiedlichen Effekte der Studienmedikation vorgenommen werden sollte.

### **2.1    Patienten**

Nach der Billigung des Studienprotokolles durch die lokale Ethikkommission fanden 48 kardiochirurgische Patienten, die im Zeitraum von Februar 2000 bis September 2001 zur elektiven ACVB-Operation einbestellt wurden, Eingang in die Studie.

Die Patienten des jeweiligen folgenden OP-Tages wurden zunächst hinsichtlich möglicher Ausschlusskriterien selektiert. Nach der Anästhesie-Aufklärung durch einen nicht an der Studie beteiligten Anästhesisten erfolgte dann die Aufklärung zur Studie in mündlicher wie auch schriftlicher Form und im Falle der Einwilligung, die Aufnahme in das Studienprotokoll.

### **2.2    Gruppenbildung und Studienmedikation**

Zur Klärung der Fragestellung bildeten wir 3 Gruppen mit je 16 Patienten:

Die **Gruppe 0** (Kontrolle) diente als Kontrollgruppe, die einzig mit dem konventionellen Schmerztherapieverfahren (PCA-Pumpe mit i.v. Opioiden) zur postoperativen Analgesie ausgestattet wurde. Um die Doppelblindung nicht zu gefährden und alle 3 Gruppen nach

einem einheitlichen Protokoll zu behandeln, entschlossen wir uns auch bei den Patienten der Kontrollgruppe zu einer intrathekalen Injektion eines Placebo (NaCl 0,9 %). Alle Patienten waren über diese Vorgehensweise informiert und gaben hierfür ihre explizite Einwilligung.

In der **Gruppe 1** (Morphin) erhielten die Patienten intrathekales Morphin (Morphinhydrochlorid 0,6–0,9 mg, konservierungsmittelfrei), gemäß unseres unten aufgeführten Protokolles.

In der **Gruppe 2** (Morphin-Clonidin) wurde dem Morphin (0,6–0,9 mg) zusätzlich Clonidin (Clonidinhydrochlorid 50 µg, konservierungsmittelfrei) beigemischt und intrathekal appliziert.

Die Randomisierung der Studiengruppen und die Mischung der intrathekalen Medikation wurde von zwei ausgewiesenen Pflegekräften nach einer für jeden Patienten vorher fixierten Dosierungsanleitung, welche alle 3 Losmöglichkeiten berücksichtigte, am Morgen der Operation vorgenommen.

Dabei wurde das Morphin wie folgt dosiert: Körpergröße in cm minus 100 multipliziert mit dem Faktor 10 ergab aufgerundet die Morphin-Dosis in µg (aus einer Körpergröße von 178 cm errechnet sich eine Morphin-Dosis von 800 µg:  $178 - 100 = 78$  und  $78 \times 10 \approx 800$ ). Eine Anpassung der Clonidin-Studienmedikation (Gruppe 2) an Körpergewicht oder -größe nahmen wir nicht vor, da eine Dosierungsdifferenzierung im Mikrogrammbereich auf Grund des kleinen Volumens der verfügbaren Clonidin-Lösungen (1 ml = 150 µg) nicht mit hinreichender Genauigkeit hätte gewährleistet werden können und uns daher nicht sinnvoll erschien. Alle Zubereitungen wurden auf insgesamt 3 ml mit NaCl 0,9 % ergänzt und waren vom Aspekt her nicht voneinander zu unterscheiden. Die verwendeten Lose verblieben in einem Briefumschlag bei den Patientenakten.

Bei der Wahl der intrathekalen Morphin- und Clonidin-Dosierung orientierten wir uns an Arbeiten von Chaney et al. und Siddall et al., die Dosierungen von 10 µg/kg Körpergewicht Morphin [29] respektive 0,75 mg Morphin plus 50 µg Clonidin [142] verwendeten. In Abweichung dazu legten wir unserem Dosierungsschema das Idealgewicht des Patienten, entsprechend seiner Körpergröße, anstelle des tatsächlichen Körpergewichtes, zugrunde, um den Einfluss eines Über- oder Untergewichtes zu korrigieren.

### **2.3 Ausschlußkriterien primär**

- Alter > 75 Jahre
- EF (Ejektionsfraktion) < 45 %
- Wiederholungseingriff (Re-ACVB)
- instabile Angina pectoris
- chronische Schmerzpatienten - chronische Schmerzmedikation
- Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern bis zu 5 Tage vor der Operation
- präoperativ bestehende i.v. Heparinisierung
- Not-Operationen
- Hormonproduzierende Tumore
- Kombinationseingriffe
- Herzklappenerkrankungen
- Diabetiker
- BMI (Body mass index) > 30

### **2.4 Ausschlusskriterien im Verlauf**

- kontinuierliche Katecholamingabe; postoperativ länger als 2 Stunden
- IABP-Einsatz (Intraaortale Gegenpulsation)
- neurologische Defizite post operationem
- Wiederholungseingriffe (Re-Thorakotomien)
- perioperative Myokardinfarkte

### **2.5 Meßzeitpunkte (MZP) Stresshormone**

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, ADH, ACTH und Cortisol als Stressparameter erfolgten jeweils arteriell:

- |        |   |
|--------|---|
| MZP 1: | vor Narkoseeinleitung und Initiierung der Spinalanalgesie (ca. 7.30 Uhr)                  |
| MZP 2: | nach Ende der OP, bei Ankunft des Patienten auf der Intensivstation (ITS)<br>(ca. 11 Uhr) |
| MZP 3: | drei Stunden postoperativ (ca. 14 Uhr)  |
| MZP 4: | sechs Stunden postoperativ (ca. 17 Uhr)   |
| MZP 5: | am 1. postoperativen Morgen (ca. 7 Uhr)   |

## 2.6 Probengewinnung

Wir verwendeten vorgekühlte Entnahmeröhrchen (1 x EDTA 7,5 ml für die ADH-, ACTH- und Katecholamin-Analyse, 1 x Li-Heparin 4 ml für die Cortisol Bestimmung), die nach Probengewinnung auf Eis gelegt und jeweils innerhalb von 2 Stunden in einer Kühlzentrifuge bei 3000 U/min aufgetrennt, für die Einzelbestimmung in Eppendorf-Hütchen aufgeteilt und tiefgefroren wurden. Die Blutentnahmen erfolgten arteriell, über die für das hämodynamische Monitoring installierte arterielle Kanüle.

## 2.7 Probenanalyse

Die Messung der endokrinologischen Parameter erfolgte im Labor von Prof. Dr. H. A. Adams an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Die folgenden Beschreibungen der Hormonanalysen basieren auf den in den Testanleitungen festgehaltenen Herstellerangaben.

### 2.7.1 Cortisol

Die Cortisol-Bestimmung im Heparin-Plasma erfolgte mittels eines kompetitiven Festphasen-Radioimmunoassay der Firma DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim (Cortisol RIA, Coat-A-Count ( $^{125}\text{I}$ )). Kernstück dieses Radioimmunoassay ist ein Polypropylenröhrchen, an dessen Innenwandung Cortisol-Antikörper aufgebracht sind. In diesem Röhrchen werden 25  $\mu\text{l}$  des zu untersuchenden Serums mit 1000  $\mu\text{l}$  radioaktiv markiertem Cortisol (mittels Isotop Jod-125 =  $^{125}\text{I}$ ) über 45 Minuten im 37 °C warmen Wasserbad inkubiert. Nach der Inkubation wird die flüssige Phase durch Abgiessen und den Einsatz von Filterpapier eliminiert. Im letzten Schritt wird die verbleibende Restaktivität des Cortisol ( $^{125}\text{I}$ ) im Gamma-Counter gemessen. Je höher die Cortisol-Konzentration im Untersuchungsserum, desto mehr radioaktiv markiertes Cortisol wird aus der Antikörperbindung kompetitiv verdrängt und desto niedriger ist die registrierte Zählrate.

Vor der Untersuchung der eigentlichen Proben werden zu Beginn des Testes Eichkurven mit standardisiertem Serum definierter Cortisol-Konzentrationen erstellt, mit deren Hilfe die Umrechnung der gemessenen Zählraten in Konzentrationsangaben vorgenommen wird.

Die untere Nachweisgrenze (analytische Sensitivität) dieses Testes beträgt 0,2  $\mu\text{g/dl}$ , der Normbereich im Serum Erwachsener liegt bei 5–25  $\mu\text{g/dl}$ . Die Präzision (Intra-Assay-Variationskoeffizienten) wird bei gemessenen Werten zwischen 3,1–34,0  $\mu\text{g/dl}$  mit Variationskoeffizienten von 3,0–5,1 %, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in

verschiedenen Testansätzen (Inter-Assay-Variationskoeffizient) bei Konzentrationen zwischen 3,3–36,0 µg/dl mit 4,0–6,4 % angegeben. Der verwandte Assay ist hoch spezifisch für Cortisol und zeichnet sich durch eine extrem niedrige Kreuzreaktivität für andere natürliche Steroide und Medikamente aus [47, 52].

### 2.7.2 ADH

Die ADH-Bestimmung erfolgte mit einem Flüssigphasen-Radioimmunoassay der Firma DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Hersteller Bühlmann Laboratories AG, Allschwill, Schweiz (Vasopressin (ADH) Direkt RIA mit Doppelantikörper (<sup>125</sup>I)).

Das Testprinzip ist ähnlich wie das des vorhergehenden Cortisol-RIA: das zu untersuchende EDTA-Serum (400 µl) wird mit einer definierten Menge radioaktiv markierten ADH's und Antikörpern gegen ADH inkubiert. Da die Antikörper jedoch nicht wandadhärent sind, werden die Antikörper-Antigen-Komplexe in einem zweiten Schritt durch Hinzugabe eines weiteren spezifischen Antikörpers ausgefällt, um die nichtgebundenen Substanzen durch Zentrifugieren trennen und mittels Absaugen entfernen zu können. Erst dann erfolgt die Messung der Radioaktivität des Präzipitates im Gamma-Counter. Die Bindung des markierten (Testsubstanz) wie des unmarkierten (Patientenserum) ADH an den Antikörper ist kompetitiv, so kann aus der Aktivität des ausgefällten, mit dem Isotop Iod-125 markiertem ADH, auf die Konzentration des ADH im Patientenserum rückgeschlossen werden. Je höher der ADH-Gehalt im Untersuchungsserum, desto weniger markiertes ADH wird man auf Grund der kompetitiven, konzentrationsabhängigen Verdrängung im Präzipitat wiederfinden. Die Zuordnung der gemessenen Zählraten zu entsprechenden Konzentrationsangaben erfolgt wiederum unter Zuhilfenahme der zu Beginn des Testes erstellten Eichkurven mit ADH-Standard-Serum definierter Konzentrationen.

Die analytische Sensitivität dieses Testes beträgt 1,25 pg/ml, der Normbereich liegt bei n.n.–6,7 pg/ml. Die Präzision des Testes (Intra-Assay Variationskoeffizienten) wird bei gemessenen Werten zwischen 1,67–40,12 pg/ml mit Variationskoeffizienten von 15,3–2,1 %, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in verschiedenen Testansätzen (Inter-Assay Variationskoeffizient) bei Konzentrationen zwischen 4,05–13,1 pg/ml mit Variationskoeffizienten von 20,2–6,5 % angegeben. Der verwendete Radioimmuno-Assay ist ebenfalls hoch spezifisch für Arginin-Vasopressin und weist eine extrem niedrige Kreuzreaktivität für andere natürliche Vasopressin-Analoga auf [58].

### 2.7.3 ACTH

Die ACTH-Bestimmung wurde mit einem Immunoassay der Firma Nichols Institute Diagnostics vorgenommen. Bei diesem Assay wird die Konzentration des Hormones durch direkte Radio-Immun-Komplexbildung und Adsorption an eine Kunststoffkugel als Gamma-Count gemessen. Das Patientenserum wird mit zwei Antikörpern inkubiert, die an zwei entgegengesetzten Stellen des ACTH-Moleküls anbinden und einander weder kompetitiv noch sterisch behindern. Ein Antikörper ist mit Iod-125 markiert, der andere ist an Biotin gekoppelt, welches eine hochaffine Bindung mit Avidin eingeht, das wiederum als Beschichtung einer Plastikkugel für die Festphasenbindung und damit Extraktion dieses Komplexes aus dem Reaktionsgemisch verantwortlich ist. Die überschüssigen Antikörper und verbleibendes Serum werden ausgewaschen. Das Präzipitat mit den so radioaktiv beladenen Plastikkugeln wird im Gamma-Zähler gemessen, dabei ist die Zählrate zu dem in der Probe enthaltenem ACTH direkt proportional. Die Konzentrationen werden nach vorher erstellten Eichkurven mit ACTH-Standard-Proben in definierten Verdünnungen umgerechnet. Die analytische Sensitivität dieses Assays wird mit 1,0 pg/ml angegeben, der Normbereich liegt zwischen 9 und 52 pg/ml. Die Präzision des Testes (Intra-Assay-Variationskoeffizienten) wird bei gemessenen Werten zwischen 35–365 pg/ml mit Variationskoeffizienten von 3–3,2 %, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in verschiedenen Testansätzen (Inter-Assay-Variationskoeffizient) bei Konzentrationen zwischen 36–358 pg/ml mit Variationskoeffizienten von 7,8–6,8 % angegeben. Auf Grund des Einsatzes zweier verschiedener Antikörper zur Detektion und Selektion des Zielhormones ist dem verwendeten Test eine hohe Spezifität und niedrige Kreuzreaktivität für verwandte Substanzen zu eigen [169].

### 2.7.4 Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin)

Die quantitative Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin erfolgte unter Verwendung des Verfahrens der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) und dem Clin Rep<sup>®</sup>-Kit der Firma Merck/-Recipe in München.

Die Detektion geschieht elektrochemisch. In einem ersten Schritt werden 1 ml Patientenplasma mit aktiviertem Aluminiumoxid in einer Pufferlösung inkubiert, die Katecholamine adsorbieren selektiv an das Aluminium. Der Überstand und Störsubstanzen werden durch Zentrifugation und mehrere Waschgänge entfernt. Durch Hinzugabe eines Elutionspuffers werden die Katecholamine wiederum in eine Lösung überführt, die in einem letzten Schritt mittels einer Pumpe unter hohem Druck auf die HPLC-Säule aufgetragen wird.



Die hier gemessene Spannung wird graphisch als Funktion über der Zeit (mV/min) erfasst, wobei die Konzentration der Katecholamine linear zu den registrierten, im zeitlichen Erscheinungsbild typischen Peakflächen ist. Bei der computergestützten Erfassung läuft mit jeder unbekannten Probe ein "interner Standard" bekannter Konzentration (3,4 Dihydroxybenzylamin = DHBA, 10 pg/μl) mit, so dass das System mit jedem Meßschritt de facto neu geeicht wird und die Katecholamin-Konzentrationen direkt errechnet werden können. Die Normalbereiche werden für Adrenalin mit 30–85 pg/ml und Noradrenalin 185–275 pg/ml angegeben. Der Hersteller gibt die Intra-Assay-Präzision (Variationskoeffizienten) für Adrenalin mit 7,6 % und Noradrenalin mit 6,7 % und die Inter-Assay-Präzision mit 4,2 % für Adrenalin und 5,3 % für das Noradrenalin an [60].

## **2.8 Meßzeitpunkte Hämodynamik, pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub>**

Die hämodynamische Basisparameter (MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, HF = Herzfrequenz, CVP = zentraler Venendruck), sowie pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub> als Indikatoren der Oxygenierung und Ventilation wurden zu folgenden Zeitpunkten protokolliert:

MZP 1:	vor der Narkoseeinleitung und Initiierung der Spinalanalgesie
MZP 2:	fünf Minuten nach der Spinalanalgesie, noch vor der Einleitung
MZP 3:	Ankunft des Patienten im Operationssaal
MZP 4:	eine Minute nach Sternotomie
MZP 5:	Nach der Operation, bei Ankunft des Patienten auf der Intensivstation
MZP 6:	drei Stunden post operationem
MZP 7:	sechs Stunden post operationem
MZP 8:	zwölf Stunden post operationem
MZP 9:	am 1. postoperativen Morgen um 7 Uhr

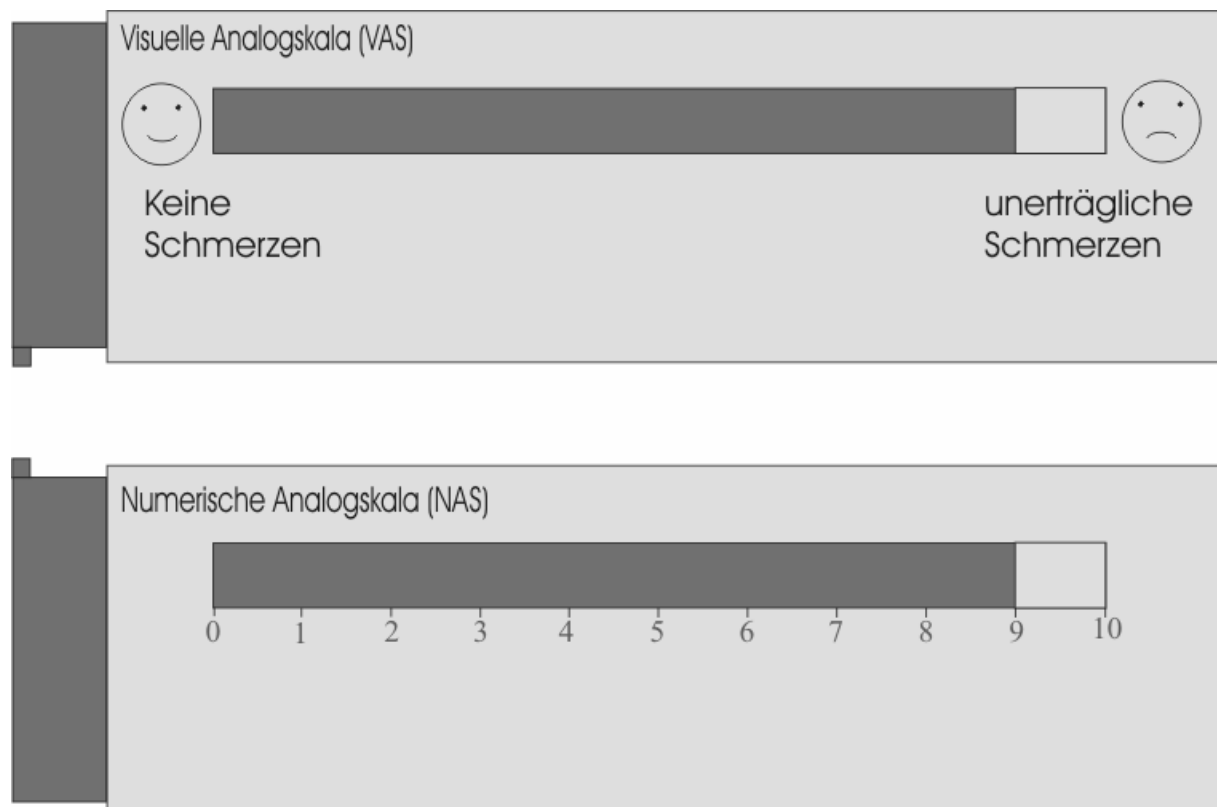
## **2.9 Langzeit-EKG**

Zusätzlich wurde bei allen Teilnehmern der Studie ein 2-Kanal Langzeit-EKG (Lifecard 3) direkt postoperativ zur ST-Strecken- und Arrhythmie-Registrierung (Ableitung Cm 5) installiert und nach 24 Stunden mittels computergestützter Analyse (System Reynolds Pathfinder 600, Software Cardionavigator 2.155) durch eine studienunabhängige Fachkraft ausgewertet.

## 2.10 Postoperative Analgesie (PCA-Pumpe) – Schmerzskala – Messzeitpunkte

Alle Studienpatienten wurden nach der Operation bis zum Morgen des 2. postoperativen Tages mit einer PCA-Pumpe (Perfusor Fm Fa. B. Braun incl. PCA Modul – Software PFBD) versorgt. Über diese Perfusorpumpe konnten Piritramid-Boli von 2 mg am OP-Tag selbst bzw. 3 mg während des ersten post OP-Tages bei einer "Lock out" Zeit von 10 Minuten und einer maximalen Dosierung von 14 mg (OP-Tag) bis 20 mg (1. post OP-Tag) Piritramid je 4 Stunden-Intervall abgerufen werden. Notiert wurden die Zeit der ersten Bolusgabe, der "Verbrauch" über 24 und 48 Stunden und das Auftreten von Nebenwirkungen.

Weiterhin wurde die Analgesiequalität und der Grad der Sedierung (Sedierungsgrad: 1 = wach, 2 = erweckbar auf Ansprache, 3 = durch taktilen Reiz erweckbar, 4 = kaum erweckbar) mittels Befragung und unter Verwendung der visuellen Analogskala, um 15 Uhr, 18 Uhr, 23 Uhr, sowie um 7 Uhr und 16 Uhr am 1. post OP-Tag. und um 7 Uhr und 16 Uhr am 2. post OP-Tag protokolliert. Die von uns verwendete visuelle Analogskala (VAS), in Form eines Rechenschiebers gestaltet, ist mit einer auf der Rückseite befindlichen numerischen Analogskala (NAS) gekoppelt, die eine direkte Übersetzung des Schmerzempfindens in Zahlenwerte von 0 bis 10, mit Inkrementen von 0,5, ermöglicht (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Visuelle- und auf der Rückseite befindliche Numerische Analogskala, eingestellt im Bereich sehr starker Schmerzen, die einem Wert von 9 auf der NAS entsprechen.

Die verbale Analogskala setzten wir in Verbindung mit der numerischen Skala in den Fällen ein, wo Patienten z.B. auf Grund eines Narkoseüberhanges mit der Handhabung der VAS-Skala überfordert gewesen wären – diese Situation war häufig zum 1. und bisweilen auch zum 2. MZP (3 bzw. 6 Stunden postoperativ) gegeben.

## **2.11 Datenerhebung**

Erfasst wurden:

### **2.11.1 Patienten-Profil**

- Größe
- Gewicht
- Alter
- Geschlecht
- Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
- vorbestehende Medikation und Diagnosen

### **2.11.2 Zeiten und Parameter**

- Zeit zwischen Anlage der Spinalanalgesie und Voll-Heparinisierung
- EKZ-Zeit (Dauer der Extrakorporalen Zirkulation)
- Ischämiedauer (Dauer der Unterbrechung der koronaren Perfusion während der EKZ)
- OP-Dauer
- Extubationszeitpunkt
- Beatmungsstunden
- Dauer der intensivmedizinischen Behandlung
- Menge der intraoperativ verabreichten Anästhetika
- Menge der intraoperativ applizierten Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin)
- Blutverlust nach 24 Stunden
- Maximaler arterieller pCO<sub>2</sub> nach Extubation
- Nebenwirkungen: Pruritus, trockener Mund, Sedierung, Ateminsuffizienz
- Hypertonus postoperativ (definiert als Einsatz von Antihypertensiva zur Therapie von systolischen Blutdruckanstiegen > 150 mm Hg)

## 2.12 Narkoseführung

Die Prämedikation erfolgte mit 2 mg Flunitrazepam peroral am Vorabend der Operation gegen 22 Uhr, sowie nochmalig ca. 1 Stunde präoperativ in Kombination mit 10 mg Morphin subcutan.

Am Operationstag wurden die Patienten (jeweils an erster Stelle des OP-Planes stehend) nach Anlage einer venösen sowie arteriellen Verweilkanüle in die sitzende Position gebracht. Über eine Spinalkanüle (25 G) nach Quincke incl. Führungskanüle (20 G) applizierten wir, nach erfolgter Lokalanästhesie mit 1,5–3 ml Mepivacain 1%, in Höhe L3–L4 (respektive L4–L5) gemäß der Randomisierung entweder NaCl 0,9 % (Gruppe 0), Morphin (Gruppe 1) oder Morphin in Kombination mit 50 µg Clonidin (Gruppe 2) intrathekal. Danach wurde der Patient in die Rückenlage gebracht und die Narkose nach einer Beobachtungszeit von 5 Minuten mit Fentanyl (5 µg/kg KG), Midazolam (0,1 µg/kg KG) und Pancuronium (0,1 mg/kg KG) induziert.

Nach Narkoseeinleitung komplettierten wir das Monitoring mit einem 3-lumigen Zentralen Venenkatheter (ZVK) via Vena jugularis interna rechts, einem Blasenkatheter, Magensonde und einer rektalen Temperatursonde. Zur perioperativen Antibiotikaphylaxe gaben wir Cephazolin 2 g intravenös nach Narkoseeinleitung und nochmals nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses.

Die weitere Narkose wurde mit einem zusätzlichen Fentanyl Bolus (20–40 µg/kg KG) vor OP-Beginn und stündlichen Repetitionsdosen von Midazolam (5 mg) und Pancuronium (3 mg) aufrechterhalten. Noradrenalin bzw. Urapidil wurden bolusweise zur Einstellung des mittleren arteriellen Blutdruckes im Bereich von 50–100 mm Hg benutzt. Wir verabreichten zudem nach Beendigung der Narkoseeinleitung kontinuierlich Glyceroltrinitrat mit 15 µg/min über Perfusorpumpe intravenös, mit einer Unterbrechung während des kardiopulmonalen Bypasses. Nach Narkoseinduktion beatmeten wir zunächst mit 100 % Sauerstoff, im weiteren Operationsverlauf mit einem der Blutgasanalyse angepassten Luft/O<sub>2</sub>-Gemisch ( $FiO_2 \geq 0,5$ ), einem Atemminutenvolumen von ca. 100 ml/kg KG, bei 10–12 Atemhüben/Minute und einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 mm Hg über ein Beatmungsgerät (Servo 900 C) der Firma Siemens. Während der Zeit der extrakorporalen Zirkulation hielten wir diesen PEEP von 5 mm Hg aufrecht. Vor beabsichtigter Beendigung der EKZ führten wir ein pulmonales Rekrutierungs-Manöver mittels manuellem "Blähen" der Lunge bis zu einem Druck von 40 mbar über 15 Sekunden durch, um mögliche Atelektasen auf diese Weise wieder zu eröffnen.

### 2.13 Operation

Bei allen Studienpatienten erfolgte die Operation über die herkömmliche mediane Sternotomie mit nachfolgender Präparation einer oder beider Arteriae mammae sowie im Bedarfsfalle zeitgleicher Venenentnahme am Bein. Die Initialisierung des normothermen kardiopulmonalen Bypasses erfolgte – nach Gabe von 300 IE Heparin/kg Körpergewicht – in üblicher Weise, weitere Heparin-Gaben richteten sich nach der Zielgröße von 400 Sekunden für die halbstündlich bestimmte ACT (activated clotting time). Die Instillation der kristalloiden Kardioplegielösung nach Brettschneider (30 ml/kg KG) wurde antegrad als Einmalgabe vorgenommen. Bei Bedarf repetierten wir einen Bolus von 500–1000 ml im weiteren Verlauf. Etwa 15 Minuten vor Bypass-Separation wurde gemäß klinikinternem Standard Mannit 0,5 g/kg KG intravenös zur Mobilisation extravasaler Flüssigkeit appliziert. Die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine erfolgte bei ausgeglichenem Säure-Base- und Elektrolythaushalt und gegebenenfalls unter Einsatz von Katecholaminen (Noradrenalin bzw. Adrenalin). Anschließend antagonisierten wir die Heparin-Wirkung mit Protamin in Höhe des initialen Heparin-Bolus unter ACT-Kontrolle. Nach Beendigung der Operation wurde der Patient zur weiteren Überwachung und Nachbeatmung auf die kardiochirurgische Intensivstation des Hauses verlegt.

### 2.14 Intensivstation

Auf der kardiochirurgischen Intensivstation wurde das intraoperative Monitoring (arterieller Blutdruck, ZVD, EKG, ST-Streckenmessung, Temperatur, Urinausscheidung, arterielle Blutgasanalysen inklusive Natrium, Kalium, Calcium, Hämoglobin, Hämatokrit und Laktat) fortgesetzt. Die Patienten erhielten keine Sedierung. Sofort nach dem Eintreffen auf der Intensivstation installierten wir bei allen Studienpatienten ein 2-Kanal-Langzeit-EKG und eine PCA-Perfusorpumpe der Firma Braun. Sobald der Patient wach und kooperativ erschien, wurde er nochmals hinsichtlich der Benutzung der PCA-Pumpe instruiert.

Die Extubation wurde vorgenommen, wenn die Patienten folgende Kriterien erfüllten:

- Temperatur > 36,0 ° C
- pO<sub>2</sub> > 65 mm Hg (bei Fi O<sub>2</sub> von 0,3)
- Drainageverlust < 100 ml/h

- stabile Hämodynamik, i.e.  $< 5\mu\text{g/min}$  Adrenalin oder Noradrenalin zur Erzielung eines  $\text{MAP} > 65 \text{ mm Hg}$
- Patient ist wach, kooperativ, kann den Kopf gegen die Schwerkraft von der Unterlage heben und alle Extremitäten auf Aufforderung bewegen.

In der Regel wurden die Patienten bei unkompliziertem Verlauf am 1. postoperativen Tage nach der morgendlichen Visite zwischen 8 und 9 Uhr auf die Überwachungseinheit der jeweiligen chirurgischen Station ohne invasives Monitoring verlegt. Die Wunddrainagen entfernten wir am 2. postoperativen Tage. Im Anschluss an den ca. 7–10 Tage dauernden chirurgischen stationären Aufenthalt traten die meisten Patienten eine Rehabilitationsbehandlung von 2–3 Wochen an, bevor sie in den häuslichen Alltag entlassen wurden.

## **2.15 Statistische Methodik**

Alle Daten dieser Studie wurden mit dem Programm Excel 97 erfasst und graphisch umgesetzt. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows in der Version 6.1.3. durch das Institut für Medizinische Informatik (Leiter: Prof. Dr. J. Dudeck) der Justus-Liebig-Universität Giessen.

In der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeiten und Kreuztabellen zur Beschreibung qualitativer Parameter und Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum für die Beschreibung der quantitativen Parameter verwandt.

In der vergleichenden Auswertung kamen zur Anwendung:

- Chi-Quadrat-Test für Kreuztabellen
- Einfache Varianzanalysen für einmalig gemessene normalverteilte Meßgrößen
- Zweifache Varianzanalyse für im Verlauf bestimmte Parameter
- Kruskal-Willis Rang Varianzanalyse für nicht normverteilte Parameter

Unterschiede werteten wir als signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  mit  $< 0,05$  berechnet wurde.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gruppenzusammensetzung

Im Studienverlauf erfolgte der Ausschluß des Patienten Nr. 9 aus der Morphin-Spinalanalgesie-Gruppe (Gruppe 1) wegen eines postoperativen Verwirrheitszustandes in Verbindung mit einem perioperativen Myokardinfarkt.

##### 3.1.1 Biometrische Daten

Hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht und der präoperativen linksventrikulären Funktion (Ejektionsfraktion oder EF) – als Parameter der kardialen Leistungsfähigkeit – zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 1). Bis auf eine Patientin waren alle Studienteilnehmer männlichen Geschlechtes.

**Tabelle 1: Biometrische Daten**

	Kontrolle (n = 16)	Morphin (n = 15)	Morphin-Clonidin (n = 16)	p-Wert
Größe (cm)	171,8 ± 8	174,8 ± 5	173,8 ± 6,5	p = 0,48
Gewicht (kg)	80,2 ± 13,4	81,7 ± 6,4	83,3 ± 13,2	p = 0,75
Alter (Jahren)	60,2 ± 8,2	61,4 ± 5,9	61,1 ± 5,3	p = 0,86
Ejektionsfraktion (%)	66 ± 11	68 ± 9	61 ± 10	p = 0,18

Zahlenangaben entsprechen Mittelwerten ± Standardabweichung.

##### 3.1.2 Medikamente und Vorerkrankungen

Alle Patienten waren mit einer operationsbedürftigen koronaren Herzkrankheit diagnostiziert und zur operativen Behandlung derselben elektiv einbestellt. Als relevante Nebendiagnose war die essentielle arterielle Hypertonie in der Kontrollgruppe relativ unterrepräsentiert. Dies spiegelte sich auch in der Verteilung der antihypertensiven Medikation, insbesondere der ACE-Hemmer, wieder (siehe Tabelle 2 und 3). Während diese Unterschiede keine statistische Signifikanz erreichten, ist festzustellen, dass in der Morphin-Gruppe überzufällig häufig Nitrate in der Vormedikation vertreten waren (p = 0,05).

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit registrierten wir bei zwei Patienten in der Morphin-Clonidin-Gruppe und eine Arteria carotis interna Stenose einmalig in der Morphin-Gruppe. Weitere Diagnosen wie Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie und vorausgegangene

Myokardinfarkte waren ohne signifikante Häufungen und folgendermaßen verteilt:

**Tabelle 2: Präoperative Diagnosen**

Diagnose (Prä OP)	Kontrolle (n = 16)	Morphin (n = 15)	Morphin-Clonidin (n = 16)	p-Wert
Hypertonie	n = 6	n = 11	n = 8	p = 0,13
Hyperlipoproteinämie	n = 8	n = 6	n = 11	p = 0,26
Hyperurikämie	n = 1	n = 4	n = 3	p = 0,27
Myokardinfarkt	n = 9	n = 5	n = 4	p = 0,17

Zahlenangaben entsprechen absoluten Zahlen, i.e. Anzahl der Patienten

**Tabelle 3: Dauermedikation**

	Kontrolle (n = 16)	Morphin (n = 15)	Morphin-Clonidin (n = 16)	p-Wert
ACE-Hemmer	n = 2	n = 5	n = 7	p = 0,14
β-Blocker	n = 9	n = 9	n = 12	p = 0,50
alpha-1-Blocker	n = 1	n = 0	n = 0	p = 0,37
Ca-Antagonisten	n = 1	n = 2	n = 0	p = 0,58
Nitrate	n = 8	n = 14	n = 8	p = 0,05
Diuretika	n = 2	n = 1	n = 0	p = 0,35
Lipidsenker	n = 5	n = 5	n = 7	p = 0,73

Zahlenangaben entsprechen absoluten Zahlen, i.e. Anzahl der Patienten



### 3.2 OP-Zeiten und Anästhesiemedikation

Die relevanten OP-Zeiten in den 3 Gruppen waren vergleichbar und ohne statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 4). Die durchschnittlich verstrichene Karenzzeit zwischen der Anlage der Spinalanalgesie und der Voll-Heparinisierung (SpA–Heparin Zeit) betrug 80 Minuten (Minimum = 47 Minuten, Maximum = 137 Minuten).

**Tabelle 4: OP Zeiten**

	Kontrolle (n = 16)	Morphin (n = 15)	Morphin-Clonidin (n = 16)	p-Wert
EKZ-Zeit (min)	59 ± 8	66 ± 14	65 ± 11	p = 0,28
Ischämie-Zeit (min)	41 ± 9	44 ± 13	45 ± 11	p = 0,54
OP-Dauer (min)	140 ± 18	149 ± 24	152 ± 19	p = 0,21
SpA–Heparin-Zeit (min)	76 ± 9	79 ± 16	85 ± 16	

Zahlenangaben entsprechen Mittelwerten ± Standardabweichung

Das zur Narkoseführung eingesetzte Hypnotikum Midazolam wurde in der Morphin-Gruppe signifikant höher dosiert, als in den beiden Vergleichsgruppen (p = 0,04). Vom Trend her gilt dieses auch für das Opioid Fentanyl. Die Dosierung des Muskelrelaxans Pancuronium war hingegen ohne relevante Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Anästhesiemedikation**

	Kontrolle (n = 16)	Morphin (n = 15)	Morphin-Clonidin (n = 16)	p-Wert
Midazolam(mg)	19,8 ± 4,6	23,3 ± 4	19,4 ± 3,2	p = 0,04
Pancuronium (mg)	13,6 ± 2,2	14,1 ± 1,6	13,9 ± 1,9	p = 0,81
Fentanyl (mg)	2,4 ± 0,4	2,7 ± 0,3	2,3 ± 0,4	p = 0,08

Zahlenangaben entsprechen Mittelwerten ± Standardabweichung

### 3.3 Bypassanzahl und Blutverlust

Die Anzahl der operativ angelegten Bypasses ließ, wie auch der durchschnittliche Blutverlust innerhalb der ersten 24 Stunden, keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen (Tabelle 6).

**Tabelle 6: OP Charakteristika**

	Kontrolle (n = 16)	Morphin (n = 15)	Morphin-Clonidin (n = 16)	p-Wert
Bypassanzahl	3,1 (1–5)	3,1 (2–4)	3,7 (2–5)	p = 0,29
Blutverlust 24 h (ml)	460 (250–850)	500 (100–1300)	425 (250–1300)	p = 0,97

Zahlenangaben entsprechen Mittelwerten, in Klammern: (Minimal–Maximalwerte)

### 3.4 Katecholamine intraoperativ

Intraoperativ wurde Noradrenalin zur Therapie einer Hypotonie (MAP < 60 mm Hg respektive 50 mm Hg während der EKZ) und Adrenalin im Falle einer Bradykardie (HF < 60) oder Hypokontraktilität nach Maßgabe des betreuenden Anästhesisten verabreicht.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die mittleren, während der Operation applizierten Katecholaminmengen. Hierbei war in der zweiten Verumgruppe, unter der Kombination von Morphin und Clonidin intrathekal, ein signifikant höherer intraoperativer Katecholaminbedarf zu verzeichnen (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Katecholamine intraoperativ**

	Kontrolle (n = 16)	Morphin (n = 15)	Morphin-Clonidin (n = 16)	p-Wert
Nor-/Adrenalin (µg)	110 ± 155	143 ± 114	365 ± 460	p = 0,02

Zahlenangaben entsprechen Mittelwerten ± Standardabweichung

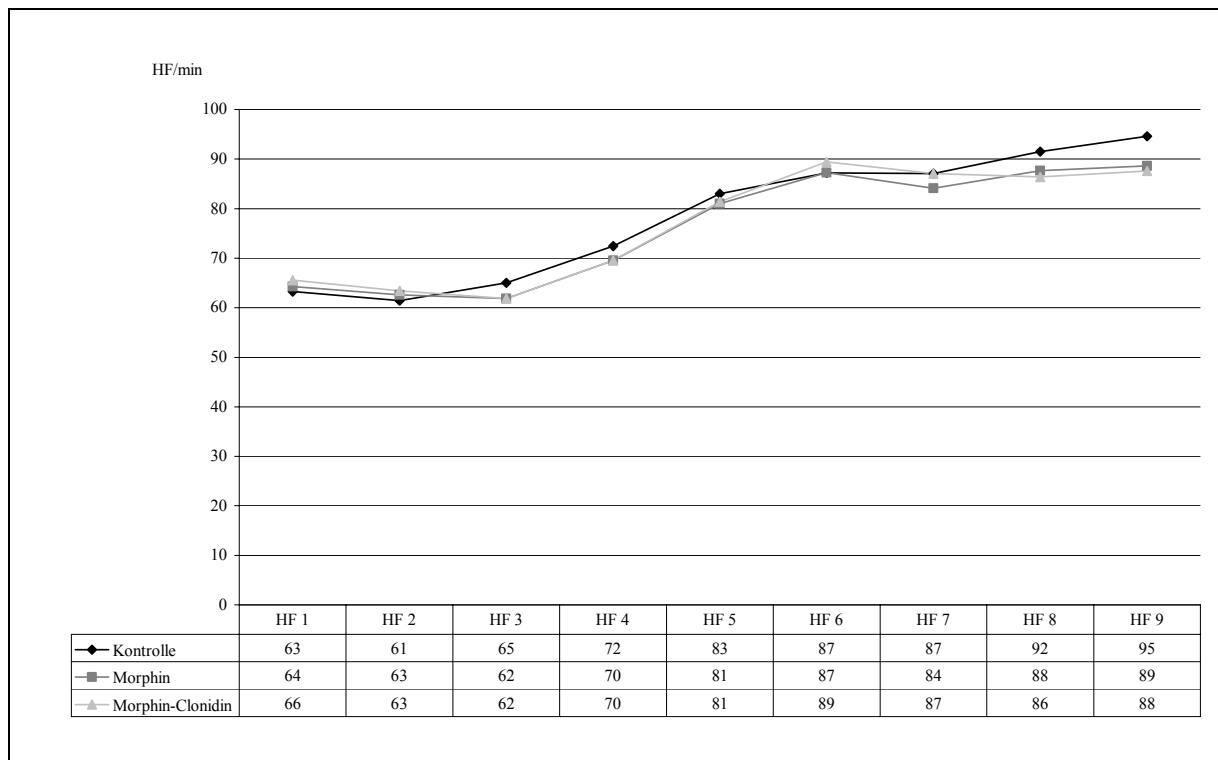
### 3.5 Hämodynamik

Die folgenden Graphiken geben die Verläufe der Herzfrequenz (HF – Abb. 2) und des mittleren arteriellen Druckes (MAP – Abb. 3) als arithmetische Mittelwerte der einzelnen Gruppen zu den definierten Messzeitpunkten (MZP 1–9) wieder. Die hämodynamische Ausgangssituation (einfache Varianzanalyse mit:  $p = 0,806$  für HF und  $p = 0,417$  für MAP) zeigte wie auch der Verlauf der Parameter (zweifache Varianzanalyse) unter der Berücksichtigung des Zeitfaktors zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,746$  für HF und  $p = 0,097$  für MAP). Die zeitliche Entwicklung war für beide Größen in den verschiedenen Gruppen nahezu identisch. Ein Gruppeneffekt ließ sich nicht nachweisen ( $p = 0,776$  für HF und  $p = 0,133$  für MAP).

Die Herzfrequenz nahm bis zur Sternotomie nur geringfügig ab, stieg jedoch zum Ende der Operation deutlich, um durchschnittlich 30 %, an. Postoperativ fand sich nach einer Plateauphase ein erneuter Anstieg um ca. 10 % bis zum Morgen nach der Operation.

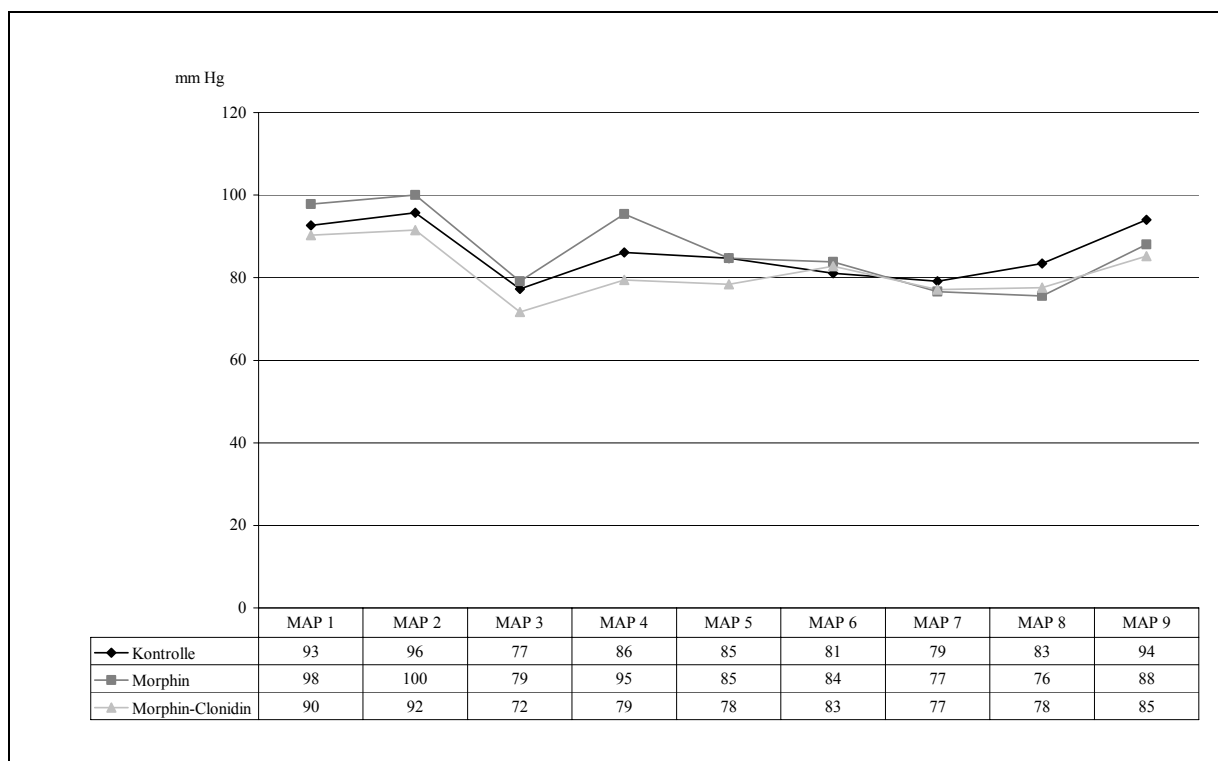
Der mittlere arterielle Blutdruck sank nach Narkoseeinleitung bis zur Ankunft im OP-Saal um durchschnittlich 19 % ab, um nach der Sternotomie diskret anzusteigen. Am ersten postoperativen Morgen war der Ausgangsblutdruck annähernd wieder erreicht.

### 3.5.1 Herzfrequenz (HF)



**Abbildung 2:** Verläufe der Herzfrequenzen der drei Gruppen als arithmetische Mittelwerte über der Zeit (HF 1 vor Narkoseeinleitung, HF 5 Ankunft Intensivstation, HF 9 am ersten postoperativen Morgen um 7 Uhr)

### 3.5.2 Mittlerer arterieller Druck (MAP)

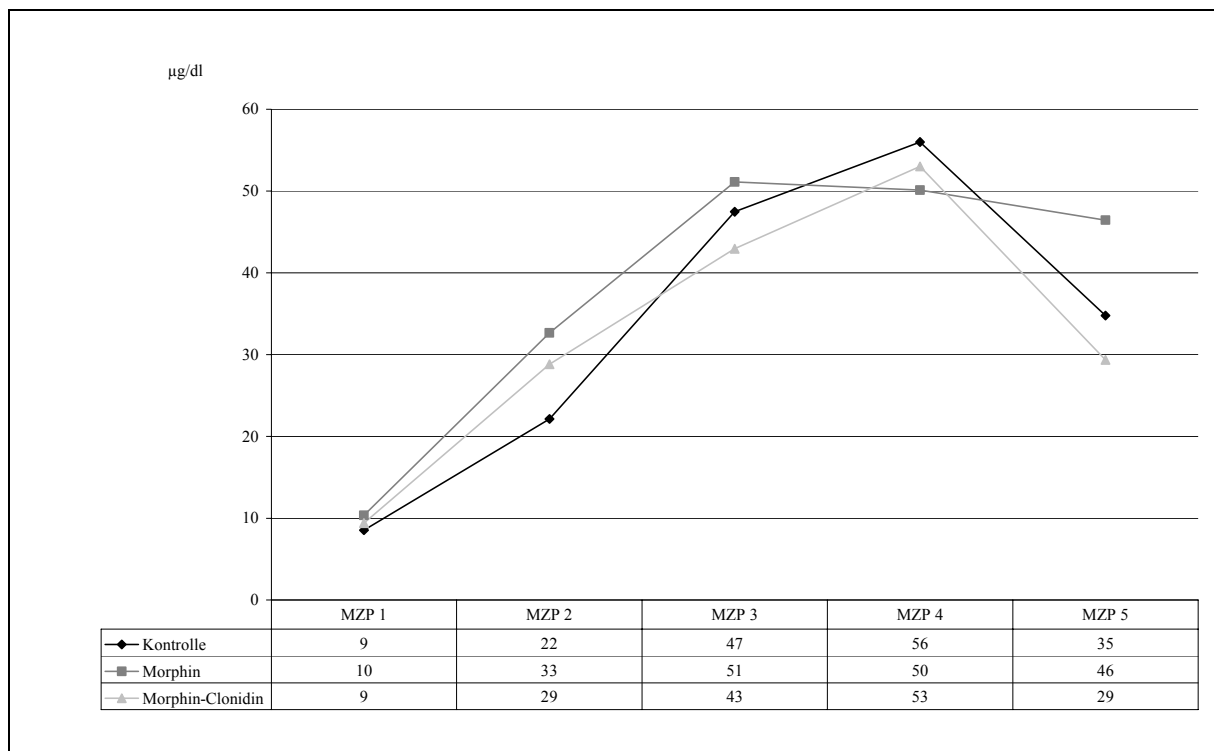


**Abbildung 3:** Verläufe der arteriellen Drücke der drei Gruppen als arithmetische Mittelwerte über der Zeit (MAP 1 vor Narkoseeinleitung, MAP 5 Ankunft Intensivstation, MAP 9 erster postop. Morgen um 7 Uhr)

## 3.6 Hormone

### 3.6.1 Cortisol

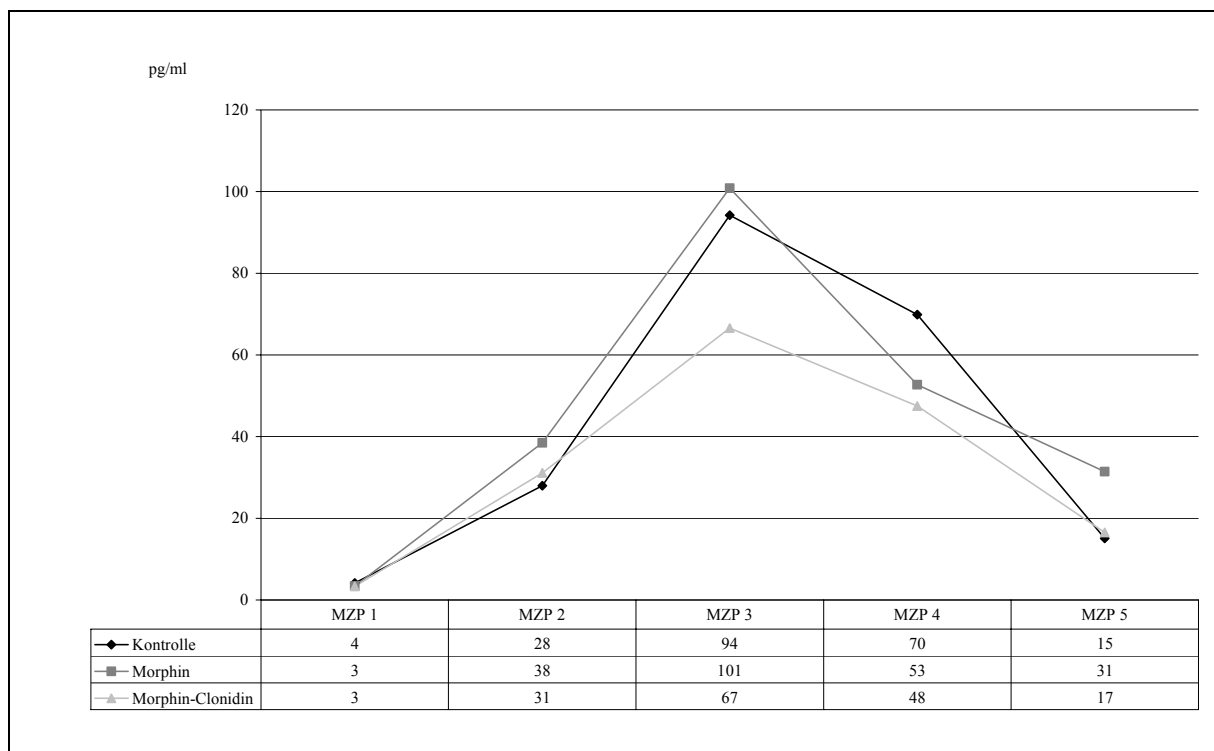
Die präoperativ gemessenen Cortisol-Serumwerte lagen ausnahmslos in dem angenommenen Normbereich von 5–25 µg/dl. Bis 3 Stunden postoperativ war in allen drei Gruppen ein gleichsinnig linearer Anstieg zu verzeichnen. Nach einer Plateauphase zeigten die Werte erst zum letzten Messzeitpunkt wieder eine fallende Tendenz auf, die jedoch die initial bestimmten immer noch um ein Mehrfaches überstiegen (Abbildung 4). Im Vergleich wiesen die Ausgangs-Serumspiegel ( $p = 0,208$ ) und die Parameterentwicklung ( $p = 0,175$ ) auch unter Einschluss des Faktors Zeit ( $p = 0,09$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen auf.



**Abbildung 4:** Verläufe der Cortisolwerte der drei Gruppen als Mediane über der Zeit (MZIP 1 vor Narkoseeinleitung, MZIP 2 Ankunft Intensivstation, MZIP 5 am ersten postoperativen Morgen um 7 Uhr)

### 3.6.2 ADH

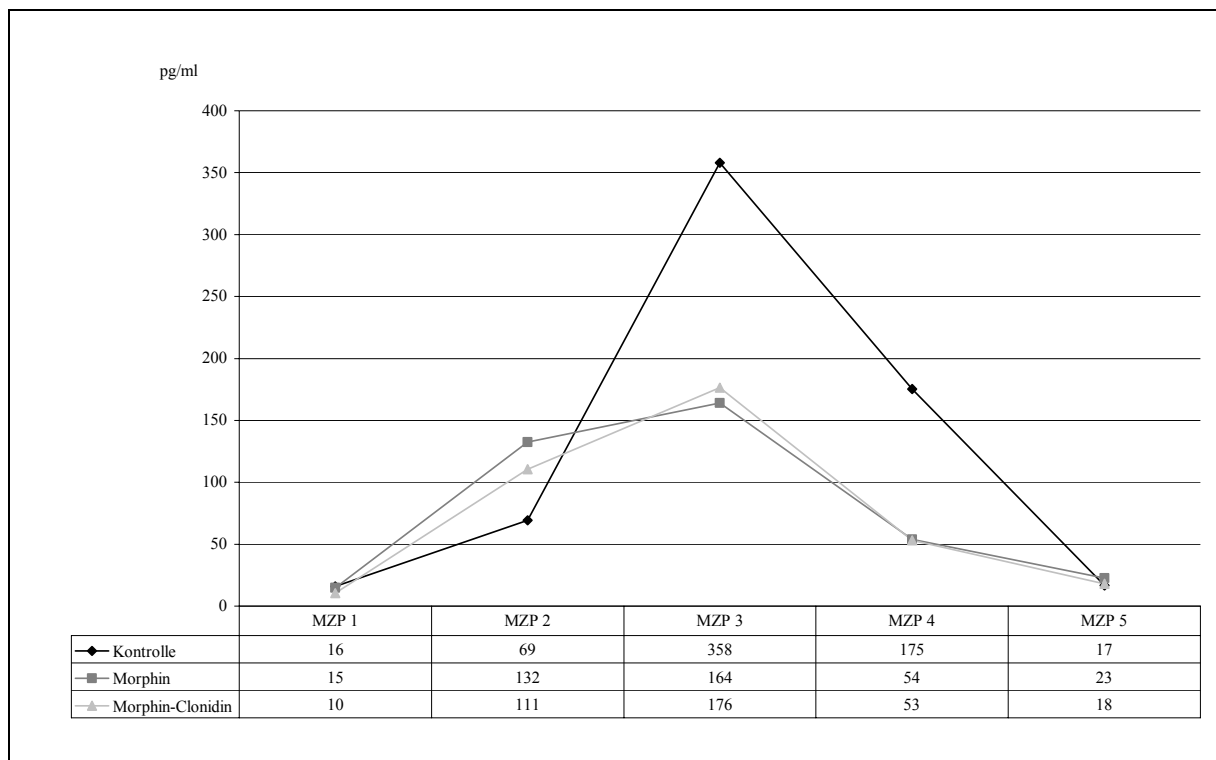
Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten befand sich der initiale ADH-Serumspiegel im vom Testhersteller angegebenen Normbereich von 0–6,7 pg/ml. Abweichungen hiervon gab es insbesondere durch 2 Patienten der Gruppe 1 (Morphin) mit Werten von 131pg/ml und 35 pg/ml, welche sich wohl in Mittelwert und Standardabweichung der Gruppe, nicht jedoch in der graphischen Darstellung der Mediane widerspiegeln und auch keine statistische Signifikanz erreichten ( $p = 0,480$ ). Die weiteren Messwerte entwickelten sich in einer engen Bandbreite um die Gruppenmediane. Der Kurvenverlauf aller drei Gruppen ist durch ein Maximum zum MZP 3 (i.e. 3 Stunden postoperativ) und nachfolgendem Abfall bis zum MZP 5, dem 1. postoperativen Morgen, gekennzeichnet. Zu diesem Zeitpunkt lagen die ADH-Serum-Konzentrationen immer noch um ein Vielfaches höher als die initial gemessenen (Abbildung 5). Unterschiede in den Gruppen ( $p = 0,475$ ) und zwischen den Gruppen unter Berücksichtigung des Faktors Zeit ( $p = 0,614$ ) erreichten keine statistische Signifikanz.



**Abbildung 5:** Verläufe der ADH-Werte der drei Gruppen als Mediane über der Zeit (MZP 1 vor Narkoseeinleitung, MZP 2 Ankunft Intensivstation, MZP 5 am ersten postoperativen Morgen um 7 Uhr)

### 3.6.3 ACTH

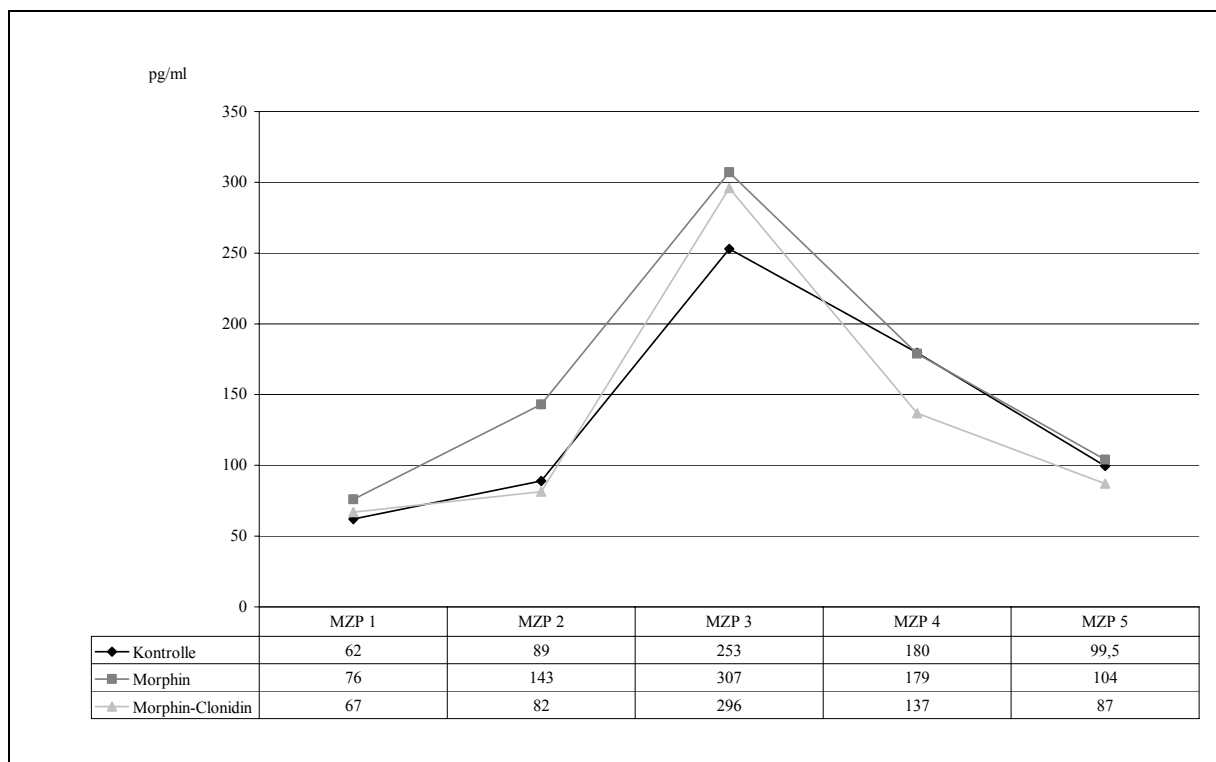
Für das ACTH wird ein Normalbereich von 9–52 pg/ml vom Testhersteller angegeben; in diesem fanden wir 70 % der präoperativen ACTH-Werte zum MZP 1 wieder. Statistisch signifikante Unterschiede dieser Ausgangswerte waren nicht zu verzeichnen ( $p = 0,274$ ). Die ACTH Konzentrationen stiegen bis zum MZP 3 (3 Stunden postoperativ) kontinuierlich an, um 20 Stunden nach dem operativen Eingriff wieder in den Normalbereich zurückzukehren. Es fällt auf, dass die ACTH-Werte der Kontrollgruppe (Gruppe 0) zu den Messzeitpunkten 3 und 4 (3 und 6 Stunden postoperativ), unter der Berücksichtigung des Faktors Zeit, signifikant über denen der anderen Gruppen lagen ( $p = 0,006$ ). Deutlich wird dieses auch im Kurvenverlauf der Mediane (Abbildung 6). Die Gruppenunterschiede selbst erreichten keine Signifikanz ( $p = 0,148$ ).



**Abbildung 6:** Verläufe der ACTH-Werte der drei Gruppen als Mediane über der Zeit (MZP 1 vor Narkoseeinleitung, MZP 2 Ankunft Intensivstation, MZP 5 am ersten postoperativen Morgen um 7 Uhr)

### 3.6.4 Adrenalin

In dem vom Testhersteller angegebenen Normbereich von 30–85 pg/ml bewegten sich 62 % aller Ausgangswerte, 96 % fanden sich in einem Intervall von 15–204 pg/ml wieder. Signifikante Unterschiede waren zum MZP 1 nicht zu verzeichnen ( $p = 0,532$ ). Die Adrenalin-Serumkonzentrationen erreichten erst 3 Stunden postoperativ (MZP 3) ihren Höhepunkt, während direkt nach der Operation nur ein diskreter Anstieg der Serumspiegel registriert wurde. Am ersten postoperativen Morgen kehrten ca. 90 % der Werte in das Ausgangsintervall von 15–204 pg/ml zurück, allerdings insgesamt auf einem höheren Niveau (Abbildung 7). Signifikante Differenzen den Gruppeneffekt betreffend ( $p = 0,452$ ) und unter Einschluss des Zeitfaktors ( $p = 0,947$ ) wurden nicht evident.

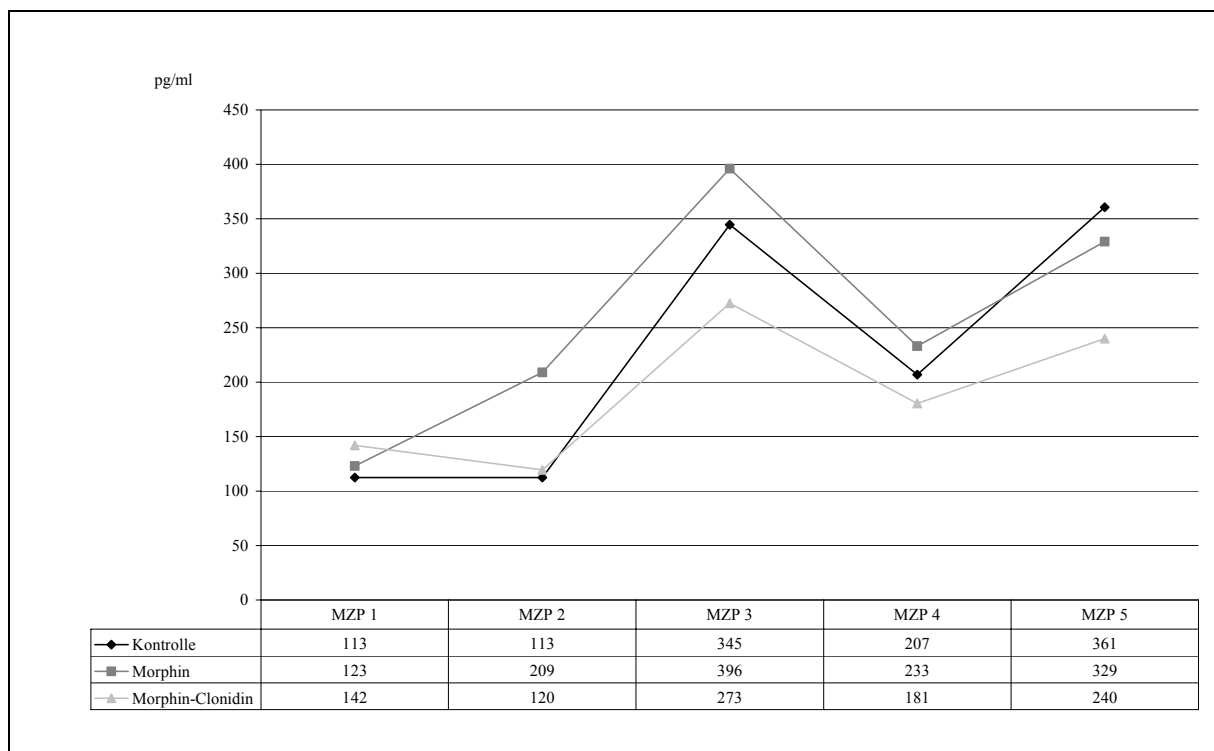


**Abbildung 7:** Verläufe der Adrenalin-Serumwerte der drei Gruppen als Mediane über der Zeit (MZP 1 vor Narkoseeinleitung, MZP 2 Ankunft Intensivstation, MZP 5 am ersten postoperativen Morgen um 7 Uhr)



### 3.6.5 Noradrenalin

Im Referenzbereich von 185–275 pg/ml finden sich lediglich 19 % unserer Ausgangsserumspiegel wieder, 66 % befinden sich zum Teil deutlich unterhalb (Minimum bei 22 pg/ml), die restlichen 15 % oberhalb des angenommenen Normbereiches. Zwischen den Gruppen findet sich in Bezug auf die initial gemessenen Noradrenalin-Werte jedoch keine relevante Diskrepanz ( $p = 0,619$ ). Die Kurven verlaufen zum Messzeitpunkt 2 diskret divergent, mit sowohl steigenden (Morphin), gleichbleibenden (Kontrolle) als auch fallenden Noradrenalin-Plasmaspiegeln (Morphin-Clonidin). Es erreichen jedoch alle Messwerte drei Stunden postoperativ (MZIP 3) ihr Maximum. Zum MZIP 4 (6 Stunden post OP) haben sich die gemessenen Noradrenalin-Spiegel bereits um rund ein Drittel verringert, um am Morgen nach der Operation noch einmal deutlich anzusteigen (Abbildung 8). In der Varianzanalyse sind signifikante Unterschiede weder für die Gruppen ( $p = 0,258$ ) noch unter Einbeziehung des zeitlichen Verlaufes ( $p = 0,549$ ) festzustellen.

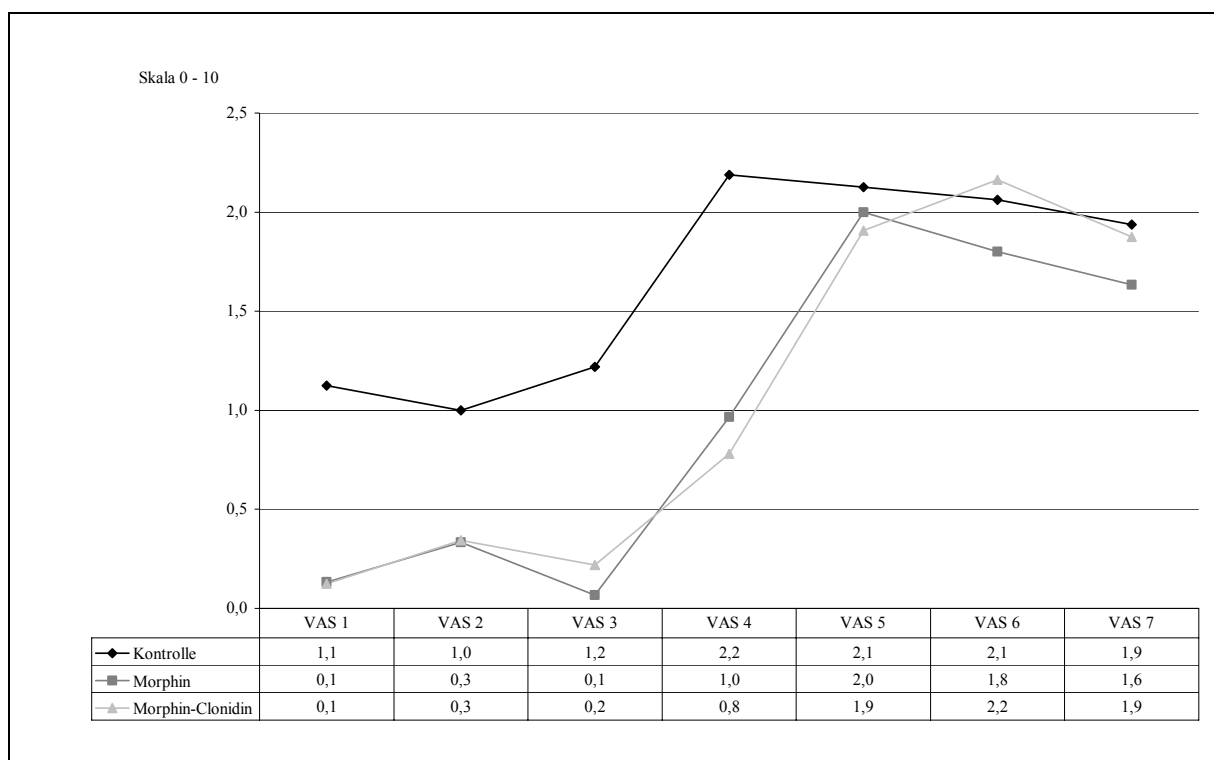


**Abbildung 8:** Verläufe der Noradrenalin-Serumwerte der drei Gruppen als Mediane über der Zeit (MZIP 1 vor Narkoseeinleitung, MZIP 2 Ankunft Intensivstation, MZIP 5 am ersten postoperativen Morgen um 7 Uhr)

### 3.7 VAS-Werte (Einschätzung der Schmerzintensität auf einer Visuellen Analog Skala durch den Patienten)

Für jeden Patienten wurde an 7 definierten Messzeitpunkten – beginnend am Operationstag um 15.00 Uhr bis zum Nachmittag des 2. postoperativen Tages – die subjektive Einschätzung der Schmerzintensität mittels einer sogenannten VAS-Skala abgefragt und protokolliert. Da zu den ersten beiden Messzeitpunkten die aktive Mitarbeit der Patienten auf Grund der Restsedierung z.T. eingeschränkt war, verwandten wir eine verbale Skala (kein Schmerz = 0, leichtes Ziehen = 1–2, leichter Schmerz = 3–4, mittlerer Schmerz = 5–6, starker Schmerz = 7–8, sehr starker Schmerz = 9, unerträglicher Schmerz = 10) analog bzw. setzten die Schmerzintensität bei tiefem Schlaf (Sedierungsgrad 3–4) gleich 0.

Bei dem Vergleich der VAS-Werte lässt sich ein Effekt derart beobachten, dass die "Schmerzwerte" der Kontrollgruppe insbesondere in den ersten 24 h (VAS 1 bis VAS 4) auf einem signifikant höheren Niveau als die der beiden Verumgruppen lagen, mit  $p = 0,018$ . Am ersten postoperativen Morgen (VAS 4) kommt es in allen 3 Gruppen zu einem deutlichen Anstieg der gemessenen Schmerzintensitäten. Während zu diesem Zeitpunkt in der Kontrollgruppe die höchsten Schmerzwerte erreicht wurden, folgten die Verumgruppen mit augenfälliger zeitlicher Verzögerung (VAS 5) in diese höheren Werte, um dann einen fast deckungsgleichen, leicht deszendierenden Verlauf zu nehmen (Abbildung 9).

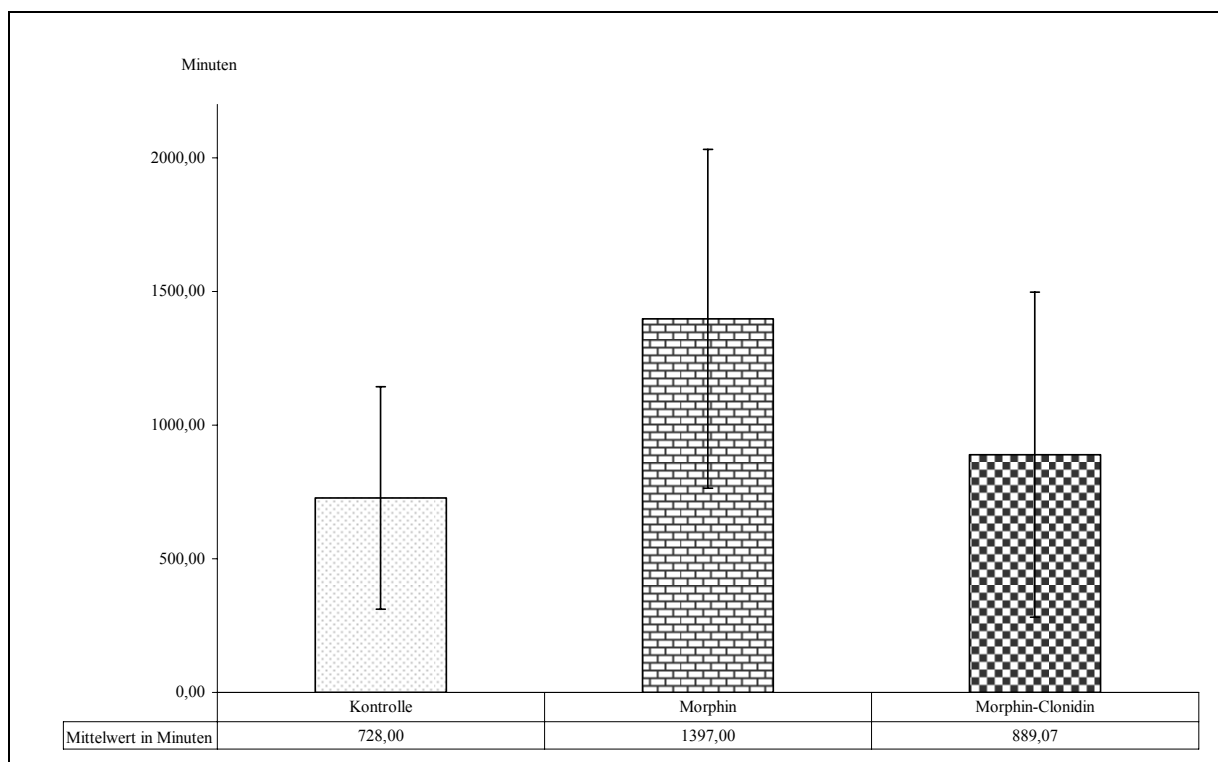


**Abbildung 9:** VAS-Mittelwerte über der Zeit, mit VAS 1 = 15:00 postoperativ, VAS 3 = 23:00, VAS 4 = 1. post OP-Tag 7:00, VAS 5 = 1. post OP-Tag 16:00, VAS 6/7 = 2. post OP-Tag

### 3.8 Latenzzeit bis zum ersten Schmerzmittel-Abruf

Die vom Computer der PCA-Pumpe protokollierten Zeitpunkte der ersten Bolusanforderung durch den Patienten dienten der Berechnung der Zeitspanne, die zwischen der intrathekalen Injektion der Studienmedikation und der ersten Schmerzmittelanforderung lag. Die Latenzzeit bis zum Abruf des ersten Schmerzmittelbolus ist in der Gruppe 1 (Morphin-Spinalanalgesie mit durchschnittlich 1397 Minuten) gegenüber der Kontrollgruppe (728 Minuten im Durchschnitt) signifikant verlängert mit  $p = 0,0079$  (Abbildung 10). Im Vergleich der Verum-Gruppe 2 (Morphin-Clonidin, 889 Minuten) mit der Kontrollgruppe kann kein signifikanter Unterschied postuliert werden.

Ein Patient der Morphin-Gruppe und zwei Patienten der Morphin-Clonidin-Gruppe riefen während der gesamten Beobachtungszeit keine Schmerzmittel-Boli ab. Da aus logischen Gründen keine Latenzzeit bestimmt werden konnte, fanden diese Patienten keinen Eingang in die statistische Auswertung dieses Parameters. In der Kontrollgruppe machten alle Patienten Gebrauch von der zur Verfügung gestellten Schmerzmittelpumpe.

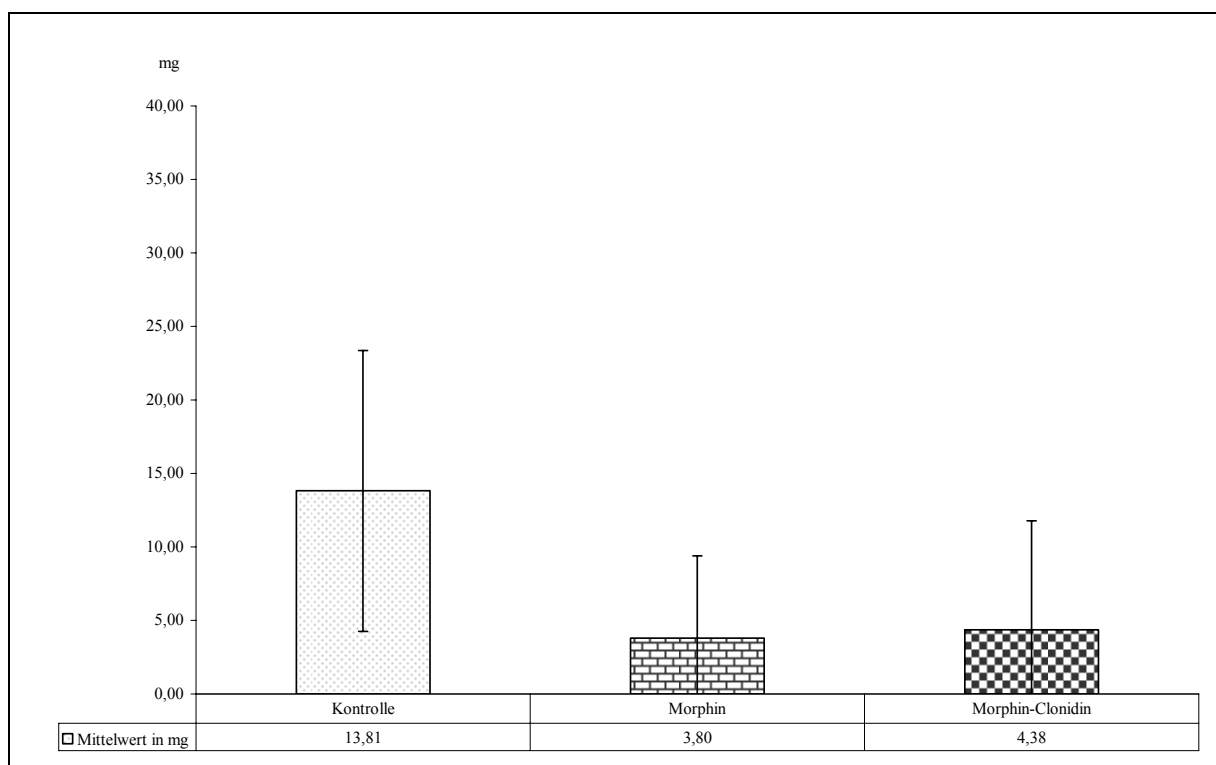


**Abbildung 10:** Mittlere Zeitspanne zwischen der Anlage der Spinalanalgesie und dem Abruf des ersten Schmerzmittelbolus in Minuten mit Standardabweichung (Fehlerindikator)

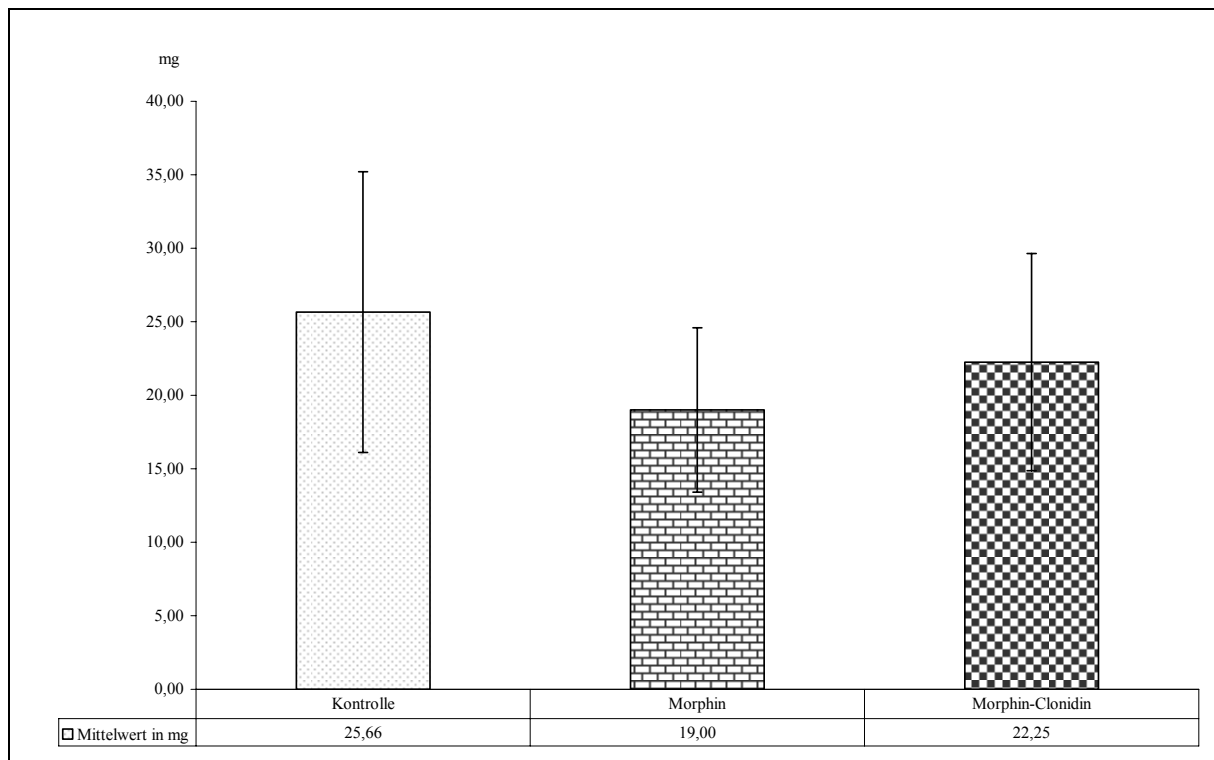
### 3.9 Opioid-Bedarf (Piritramid-Verbrauch)

Die über die PCA-Pumpen applizierten Piritramid-Mengen wurden am ersten und am zweiten Morgen postoperativ um jeweils 7 Uhr protokolliert und sind in den Abbildungen 11 und 12 graphisch einander gegenüber gestellt. In den Verumgruppen war der Schmerzmittelbedarf nach 24 Stunden (durchschnittlich 3,4 mg in der Morphin- und 4,4 mg in der Morphin-Clonidin-Gruppe) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (13,8 mg) signifikant ( $p = 0,0015$ ) geringer.

In den zweiten 24 Stunden nivellierten sich die Unterschiede bei einem insgesamt deutlich gestiegenen Piritramid-Verbrauch. In der Morphin- und Morphin-Clonidin-Gruppe wurden 19 mg respektive 22,3 mg, gegenüber 25,6 mg in der Kontrollgruppe abgerufen ( $p = 0,49$ ). Ein Patient in der Morphin- sowie zwei Patienten in der Morphin-Clonidin-Gruppe benötigten keine Piritramid-Boli via PCA-Pumpe.



**Abbildung 11:** Mittlerer Piritramid "Verbrauch" innerhalb der ersten 24 Stunden nach intrathekalen Applikation der Studienmedikation mit Standardabweichung (Fehlerindikator)

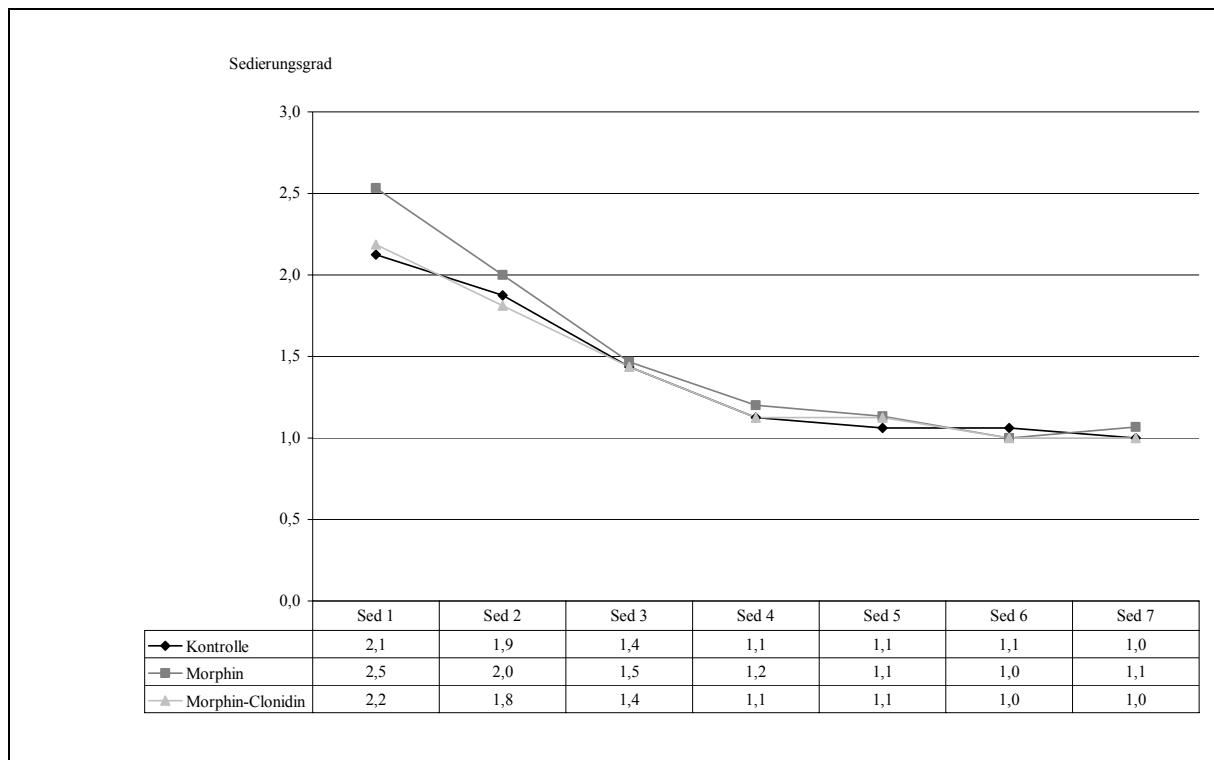


**Abbildung 12:** Mittlerer Pirital "Verbrauch" in den zweiten 24 Stunden nach intrathekaler Applikation der Studienmedikation mit Standardabweichung (Fehlerindikator)

### 3.10 Sedierung

Mit der Erfassung der Schmerzintensität wurde auch der Grad der Sedierung des Patienten unter Zuhilfenahme einer 4 Punkte Skala bewertet. War der Patient offensichtlich wach, gab es 1 Punkt, reagierte er erst auf Ansprache, wurden 2 Punkte notiert, war der Patient erst auf einen taktilen Reiz hin erweckbar, wurden 3 Punkte veranschlagt. Die Nicht-Erweckbarkeit schlug mit 4 Punkten zu Buche. Zur weiteren Differenzierung wurden auch Zwischenwerte zugelassen. Die ersten 3 Messzeitpunkte lagen bei 15.00, 18.00 und 23.00 Uhr des Operationstages, MZP 4 und 5 am Morgen (7.00 Uhr) bzw. Nachmittag (16.00 Uhr) des ersten post OP-Tages, MZP 6 und 7 zu gleichen Zeiten am zweiten post OP-Tag.

In allen 3 Gruppen nimmt der Grad der Sedierung postoperativ bis zum nächsten Morgen kontinuierlich, fast linear ab und verbleibt im Weiteren auf diesem sehr niedrigen Niveau (siehe Abbildung 13). Die Gruppenunterschiede werden zu keinem Zeitpunkt signifikant (p-Werte zwischen 0,261 und 0,797).



**Abbildung 13:** Grad der Sedierung im arithmetischen Gruppenmittel über der Zeit, wobei: Grad 1 = wach, Grad 2 = leicht erweckbar (auf Ansprache), Grad 3 = nur erweckbar durch taktilen Reiz, Grad 4 = nicht erweckbar

### 3.11 Nebenwirkungen der Opioid-Applikation

Protokolliert wurden interventionsbedürftige Übelkeit und Erbrechen (mehr als einmaliges, kurzfristiges Auftreten), Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und übermäßige Sedierung (ab Grad 3 = nur erweckbar durch taktilen Reiz).

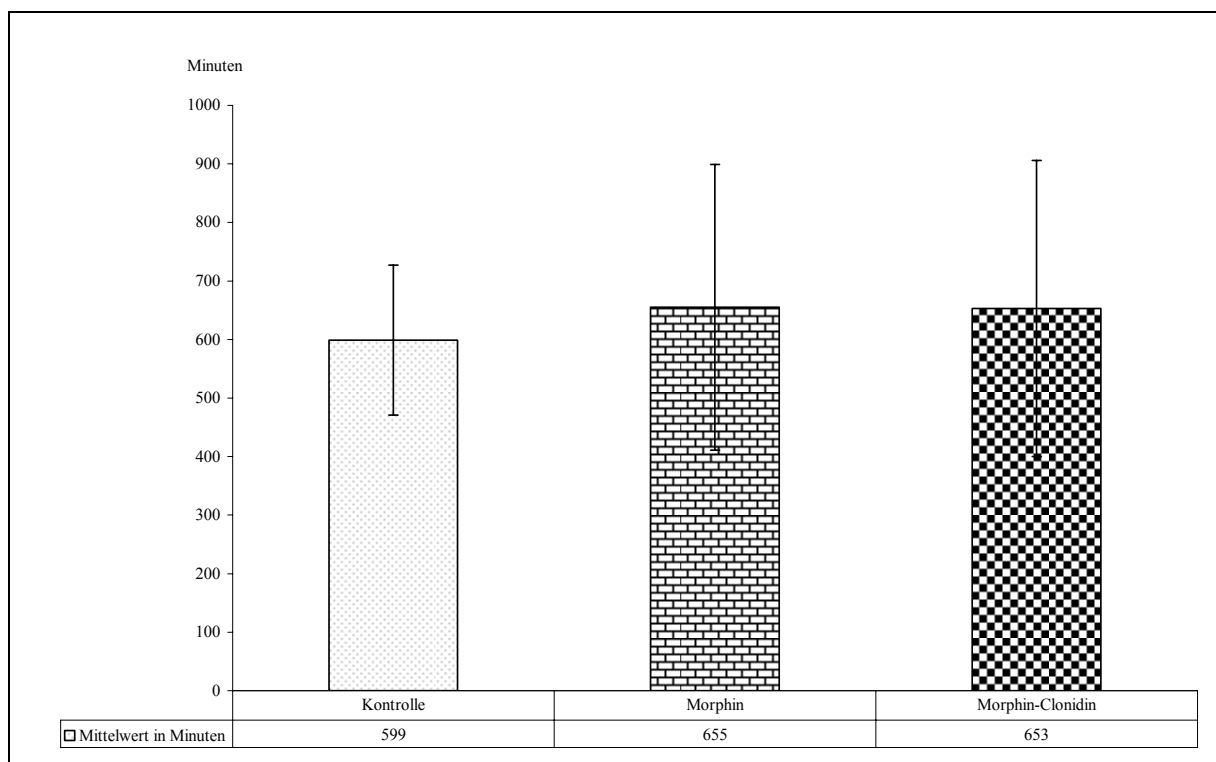
In der Kontrollgruppe registrierten wir eine unerwünscht starke Sedierung bei zwei Patienten, ein Patient klagte vorübergehend über Rückenschmerzen. In der Morphin-Spinalanalgesie-Gruppe kam es bei zwei und in der kombinierten Morphin-Clonidin-Gruppe bei einem Patienten zu behandlungspflichtiger Übelkeit und Erbrechen. Zudem musste ein Patient der letztgenannten Verumgruppe (Nr. 41) bei hochgradigem Verdacht auf einen Opiatüberhang ( $p\text{CO}_2$ : 79 mm Hg) reintubiert werden, so dass sich die Zahl der Nachbeatmungsstunden bei diesem Patienten auf insgesamt ca. 19 Stunden summierte.

Wir verzichteten bewusst darauf, dezidiert nach einem möglicherweise bestehenden Pruritus zu fragen. Keiner unserer Patienten hat das Thema von sich aus problematisiert, obwohl dazu im Rahmen der Studienvisiten reichlich Gelegenheit bestanden hätte. Wir gehen daher davon aus, dass diese nicht ganz seltene Nebenwirkung neuraxialer Opiatapplikation auch bei unseren Studienpatienten vorgelegen haben mag, sie aber offenbar kein klinisches Signifikanzniveau erreicht hat.

Postpunktionelle Kopf- und Rückenschmerzen sind bei unseren Studienpatienten nicht aufgetreten.

### 3.12 Nachbeatmung

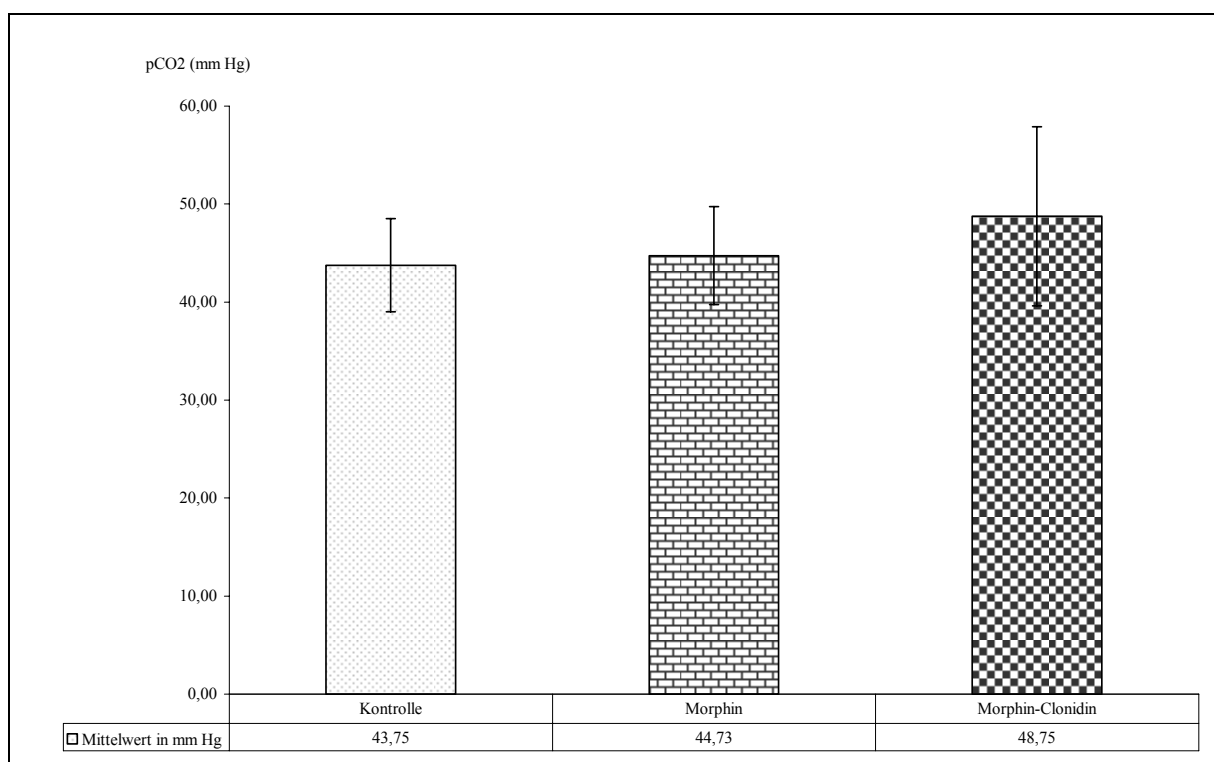
Die Nachbeatmungszeit, i.e. die Zeit gerechnet von der Ankunft des Patienten auf der Intensivstation bis zu dessen Extubation in Minuten, betrug in den Verumgruppen mit durchschnittlich fast 11 Stunden rund eine Stunde mehr als in der Kontrollgruppe mit mittleren 10 Stunden. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz mit  $p = 0,702$  (siehe Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Nachbeatmungszeit in Minuten als Gruppenmittelwerte mit Standardabweichung (Fehlerindikator)

### 3.13 Maximaler pCO<sub>2</sub> post extubationem

Der nach der Extubation in der Blutgasanalyse höchste gemessene, arterielle pCO<sub>2</sub>-Wert diente als Indikator einer möglichen Hypoventilation, welche nach Ausschluss von Differentialdiagnosen postoperativ in erster Linie auf einen Opiat-Überhang zurückzuführen ist. Im Gruppenvergleich ließ sich ein Trend derart beobachten, dass die maximalen pCO<sub>2</sub>-Werte nach intrathekalen Morphin-Clonidin-Applikation gegenüber der Morphin- und gegenüber der Kontrollgruppe leicht erhöht waren. Mit  $p = 0,091$  erreichen diese Ergebnisse jedoch keine statistische Signifikanz (siehe Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Nach der Extubation gemessene maximale pCO<sub>2</sub>-Werte in der arteriellen Blutgasanalyse als Gruppenmittelwerte mit Standardabweichung (Fehlerindikator)

### 3.14 Hypertonie postoperativ

Eine behandlungspflichtige Hypertonie (i.e.: systolischer Blutdruck > 150 mm Hg) trat in der Kontrollgruppe bei 6 (37,5 %), in der Morphin Gruppe bei 7 (46,7 %) und in der Morphin-Clonidin-Gruppe bei 3 (18,8 %) der Patienten auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist hieraus nicht abzuleiten ( $p = 0,631$ ).



### 3.15 EKG-Veränderungen postoperativ

Zur postoperativen EKG-Registrierung und Überwachung auf der kardiochirurgischen Intensivstation installierten wir ein 5-poliges EKG gemäß Klinik-internem Standard. Zusätzlich leiteten wir ein 3-poliges 2-Kanal Holter-Langzeit-EKG über 24 Stunden ab, welches in der Telemetrie-Abteilung unseres Hauses Computer-gestützt ausgewertet wurde und Grundlage für die Rhythmus- und ST-Streckenanalyse im nachfolgenden Gruppenvergleich ist.

Eine ST-Streckenveränderung ist definiert als neuaufgetretene (im Vergleich zum präoperativen EKG) ST-Strecken-Hebung oder -Senkung von mehr als 0,1 mV in Bezug auf die isoelektrische Linie. Für ST-Streckenveränderungen und höhergradige ventrikuläre Rhythmusstörungen lässt sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied nachweisen. Eine absolute Arrhythmie trat bei keinem Studienpatienten innerhalb des Registrierungszeitraumes (24 Stunden postoperativ) auf. Eine detaillierte Auflistung gibt die folgende Tabelle wieder, in der die Anzahl, der von der EKG-Veränderung betroffenen Patienten, erfasst ist.

**Tabelle 8: EKG-Veränderungen**

	Kontrolle (n = 16)	Morphin (n = 15)	Morphin-Clonidin (n = 16)	p-Wert
ST-Strecken Veränderung	12 (75 %)	8 (53 %)	7 (44 %)	0,19
Couplets	12 (75 %)	11 (73 %)	12 (75 %)	0,96
Triplets	4 (25 %)	6 (40 %)	7 (44 %)	0,94
VT (ventrikuläre Tachykardie)	5 (31 %)	5 (33 %)	6 (40 %)	0,93

Zahlenangaben entsprechen der Gesamtanzahl der von den EKG-Veränderungen betroffenen Patienten pro Gruppe. In Klammern ist der prozentuale Anteil je Gruppe wiedergegeben.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Methodenkritik**

#### **4.1.1 VAS-Skala**

Die visuelle analoge Skala ist ein in der Schmerztherapie und klinischen Forschung weit verbreitetes, etabliertes Instrument zur subjektiven Schmerzmessung (Algesimetrie), welches bei aller Einfachheit valide und reproduzierbare Werte generiert [31, 78, 134]. Die in der Form eines Rechenschiebers gestaltete Skala hat zwei verschiedene Seiten. Auf der einen Seite wählt der Patient, seinem Schmerzempfinden entsprechend, einen Punkt zwischen den beiden Extremen "keine Schmerzen" und "unvorstellbare Schmerzen" an, dem auf der Rückseite ein numerischer Wert zwischen 0 und 10 zugeordnet ist. Zielwerte für eine "gute Schmerztherapie" werden im Allgemeinen bei unter 3 auf der VAS-Skala angesiedelt [31]. Da unsere Patienten zum Messzeitpunkt 1 und bisweilen auch zum Messzeitpunkt 2 auf Grund ihrer Restsedierung nicht in der Lage waren, diese Skala zu bedienen, nahmen wir im Falle der Nicht-Erweckbarkeit den Wert "0" an und ordneten dort, wo eine Hilfestellung zur Erhebung der VAS-Werte nicht ausreichte, die empfundenen Schmerzen mittels einer "Verbalen Schmerzskala" (VSK) ein, die wir durch Befragung nachstehenden Zahlenwerten einer "Numerischen Schmerzskala" (NRS = numeric rating scale) zuordneten: kein Schmerz = 0, leichtes Ziehen = 1–2, leichter Schmerz = 3–4, mittlerer Schmerz = 5–6, starker Schmerz = 7–8, sehr starker Schmerz = 9 und unerträglicher Schmerz = 10.

Bei aller Subjektivität der Messwerte sowie der Grobheit und Unterschiedlichkeit der Messinstrumente ist die Übereinstimmung dieser drei Skalen (VAS, VSK und NRS) gut. Sie sind auch im Kontext klinischer Studien bewährte Schmerzmessinstrumente und generieren hinreichend valide Daten, die einer statistischen Auswertung zugänglich sind. Verschiedene Arbeitsgruppen beschreiben eine hohe Korrelation zwischen der kategorischen VSK und der non verbalen VAS mit r-Werten von 0,81 bzw. 0,85 sowie Korrelationen zwischen VAS und NRS mit r-Werten von 0,795 bis 0,911 [7, 14, 67, 118]. Auch für die "Test-Retest-Reliabilität", einem Maß für die Konsistenz der Messungen im zeitlichen Verlauf, wurden hohe Korrelationskoeffizienten ermittelt: 0,97 für die in dieser Studie verwendete VAS/NRS, 0,97 für die VAS und 0,94 für die VSK [67].

Natürlich ist in der vorliegenden Arbeit keine vollständige Deckungsgleichheit der Messgenauigkeit insbesondere zwischen der verbalen Schmerzskala auf der einen und der visuellen respektive numerischen Schmerzskala auf der anderen Seite zu gewährleisten.

Die verbale Schmerzskala diente lediglich als "Notbehelf", dessen sporadische Anwendung sich auf die ersten beiden Messzeitpunkte beschränkte, alle Patienten in gleicher Weise betraf und für den wir keine Alternative sahen. Nach Möglichkeit differenzierten wir die über die VSK gewonnenen Einstufungen weiter mit Hilfe der NRS.

Auf eine Differenzierung der Schmerzmessung ("in Ruhe" und "nach "Hustenstoß") verzichteten wir, da sich der Hustenstoß in Probeläufen interindividuell als extrem variabel erwiesen hatte und eine Standardisierung dieser Schmerzprovokation nicht möglich erschien.

## **4.2 Die Morphin-Spinalanalgesie**

Die Lumbalpunktion zur Applikation von Lokalanästhetika und Analgetika hat eine lange Tradition, deren Anfänge uns in das Jahr 1898 zu August Bier, seinem Assistenten Hildebrandt und ihren Fremd- und Selbstversuchen mit intrathekalem Kokain zurückführen. Obwohl die anästhetische Wirkung ausgezeichnet war, führten die bekannten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen dazu, dass diese Technik nur einen sehr zögerlichen Einzug in das chirurgisch-anästhesiologische Repertoire hielt, aus dem sie heute allerdings nicht mehr wegzudenken ist.

Die Entdeckung von Opiat-Rezeptoren auf spinaler und cerebraler Ebene bei Ratten, sowie der Nachweis der analgetischen Potenz und unbedenklichen intrathekalen Applikation von Morphin durch Yaksh 1976 [166] war der Ausgangspunkt für die sich nun entwickelnde Forschungs- und Studienaktivität zur klinischen Evaluierung dieses "neuen" spinalen Analgesiekonzeptes, welches eine "selektive" Schmerzausschaltung ohne wesentliche zentrale Effekte verhiess.

Die erste Studie zur intrathekalen Morphin-Applikation am Menschen veröffentlichten 1979 Wang et al. [161]. Nach vorausgegangenen eigenen Tierexperimenten zum Ausschluss einer toxischen Wirkung auf neuronales Gewebe und Dosisfindung wurde bei 8 Krebspatienten, mit konservativ nur schwer zu beherrschenden Schmerzen auf Grund einer Tumordinfiltration des Plexus lumbosacralis, in einer doppelblinden Studienanordnung intrathekales Morphin (0,5 bzw. 1,0 mg) gegen 0,9 % Kochsalzlösung getestet und anhand der Einschätzung der Schmerzen durch die Patienten über eine visuelle analoge Schmerzskala ausgewertet. Die Ergebnisse und die Patienten sprachen deutlich für die Methode:

- die klinische analgetische Wirkdauer nach intrathekalen Morphinapplikation betrug ca. 20 Stunden
- die maximale Wirkung wurde nach 15–45 Minuten erreicht

- durch die Verdoppelung der Morphindosis war keine Steigerung der analgetischen Qualität zu verzeichnen
- es wurden keine systemischen oder zentralnervösen Nebenwirkungen registriert.

Ein Jahr später, 1980, veröffentlichten Mathews und Abrams in einem Brief an den Lancet [107] die erste Anwendung von intrathekalem Morphin zur (post)operativen Schmerztherapie bei Operationen am "offenen Herzen". Die Ergebnisse waren beeindruckend: Von 40 Patienten, denen zur intra- und postoperativen Analgesie Morphin intrathekal in Dosierungen von 1,5–4,0 mg verabreicht worden war, hatte nicht ein Patient Schmerzen in der ersten 27½ Stunden postoperativ, dabei konnten 36 Patienten noch im OP extubiert werden, 4 Patienten wurden wegen eines bereits präoperativ bestehenden Lungenödems elektiv über Nacht nachbeatmet.

Angeregt durch die o.g. Artikel und die Veröffentlichungen von Behar [12], gab es über die nächsten Jahre unzählige Publikationen – allein 1981 wurden über 100 Fallberichte mit dem Thema der intrathekalen oder periduralen Opiatapplikation veröffentlicht. Cousins und Mather gaben 1984 [34] eine sehr detaillierte Synopse und wissenschaftlich rationale Bewertung dieser Publikationen. Trotz ausdrücklicher Würdigung möglicher schwerer Nebenwirkungen – wie der respiratorischen Depression – fiel die Bilanz am Ende doch positiv aus: "spinal administration of opioid analgetic drugs results in powerful and selective analgesia in animals and humans" und "the feasibility of selective blockade of pain at the spinal cord level in humans has been proven beyond doubt".

1985 testeten Vincenti et al. [159] zum ersten Male das Prinzip der intrathekalen gegen die intravenöse Morphin-Gabe zur postoperativen Schmerztherapie nach kardiochirurgischen Eingriffen an insgesamt 20 Patienten. In dem von ihnen gewählten Studienaufbau benötigte die Morphin-Spinal-Gruppe ca. 60 % (6,8 mg vs. 17,2 mg) weniger intravenöses Morphin zur postoperativen Analgesie als die Gruppe ohne intrathekales Morphin. Bezüglich der postoperativen Parameter wie Beatmungsdauer, Vitalkapazität und des Auftretens von Atelektasen, Pneumonien und Myokardinfarkten bestanden keine signifikanten Unterschiede. Interessanterweise hatte die Gruppe ohne die Morphin-Spinalanästhesie die höheren pCO<sub>2</sub>-Werte postoperativ (als Indikator einer z.B. opiatbedingten Hypoventilation) – möglicherweise bedingt durch die doch recht unterschiedliche Narkoseführung in den beiden Gruppen (100–150 µg/kg KG Fentanyl in der Kontrollgruppe vs. 20–50 µg/kg KG Fentanyl in der Morphin-Spinal-Gruppe).

Eine weitere Arbeit zum Vergleich der Morphin-Spinalanalgesie mit einer Pflegekraft kontrollierten, herkömmlichen intravenösen Morphin-Analgesie erschien 1988 im British Journal of Anaesthesia von der Arbeitsgruppe um Fitzpatrick und Moriarty [50]. Bei insgesamt 44 herzchirurgischen Patienten wurde neben der üblichen Narkose bei jeweils einem Drittel der Studienpatienten 1 oder 2 mg Morphin intrathekal bzw. 30 mg Morphin intravenös appliziert. Die durchschnittlichen "pain scores" (auf einer Skala von 0–10) waren in den beiden Verumgruppen über 24 Stunden signifikant niedriger (1 mg Morphin: 2,46 bzw. 2 mg Morphin: 1,56) als in der intravenösen Morphin-Gruppe (4,0). Der Unterschied zwischen den beiden mit intrathekalem Morphin behandelten Gruppen selbst war nicht signifikant. Alle Patienten erhielten Morphin 2,5 mg bei Bedarf durch die zuständige Pflegekraft. Der Morphin-Verbrauch in der reinen intravenösen Morphin-Gruppe war über 24 Stunden postoperativ signifikant höher. Die peak-flow-Werte (Indikatoren der respiratorischen Kapazität und Leistungsfähigkeit) in den intrathekalen Morphin-Gruppen lagen deutlich über denen der intravenösen Morphin-Gruppe – ein Hinweis auf die häufig postulierte aber nur schwer zu beweisende Korrelation zwischen einer optimierten Schmerztherapie und einer tatsächlichen Verringerung der Morbidität oder gar Mortalität. Bei den 3400 Patienten dieser Arbeitsgruppe, die eine Morphin-Spinalanalgesie mit nachfolgender intraoperativer Voll-Heparinisierung erhielten, wurden keine spinalen Hämatome registriert. Auch hier zogen die Autoren eine positive Bilanz: "we have found the use of intrathecal morphine to be a safe and effective method of providing analgesia after cardiac surgery ... (and) afforded better control of pain than did the i.v. regimen".

Nur wenige Studien beschäftigten sich mit der Frage der Unterdrückung der postoperativen Stressantwort durch die intrathekale Gabe von Morphin. Die Arbeiten von Vanstrum 1988 und Vincenty 1985 [158, 159] deuteten auf Grund eines deutlich verminderten Verbrauches postoperativer Antihypertensiva nach Morphin-Spinalanalgesie bei ACVB-Operationen auf eine Beeinflussung der Katecholamin-Ausschüttung im Rahmen der postoperativen Stressantwort hin. Während Chaney 1996 [26] eine tendenziöse aber nicht signifikante Verringerung der Katecholamin-Spiegel (Adrenalin und Noradrenalin) nach einer hochdosierten subarachnoidalen Morphin-Applikation (4 mg intrathekal) im Vergleich zur Kontrollgruppe fand, zeigte die Untersuchung von Hall im Jahre 2000 [71] mit deutlich geringeren intrathekalen Morphin-Dosierungen (1,0–1,5 mg) keine signifikanten Unterschiede der Adrenalin- und Dopamin-, wohl aber der Noradrenalin- und Cortisol-Spiegel direkt postoperativ wie auch im weiteren Verlauf.

Ein weiterer Focus in der wissenschaftlichen Diskussion ist das Problem der postoperativen Analgesie bei der sogenannten "fast track"-Anästhesie, welche ein Baustein eines multimodalen Konzeptes zur schnellstmöglichen Wiederherstellung des Patienten unter optimierter Nutzung vorhandener Ressourcen ist. Die Effektivität des analgetischen Konzeptes der intrathekalen Morphin-Gabe im Rahmen einer solchen "fast track"-Anästhesie, welche auf möglichst kurze Anästhesie-, Nachbeatmungs- und Intensivaufenthaltszeiten abzielt, wird kontrovers beurteilt [28, 30]. Das schwer zu definierende Risiko eines Spinalhämatoms und die mögliche postoperative Atemdepression, die eine intensive Überwachung des Patienten bis zu 24 Stunden postoperativ geraten scheinen lassen, sind hierbei die wesentlichen Diskussionspunkte, die je nach Studienanordnung, intraoperativer Narkoseführung und örtlicher postoperativer Logistik unterschiedlich bewertet werden. Die Zahl der Befürworter [76, 140, 150] hält sich in etwa die Waage mit denen, die sich mit Einschränkung für [2, 94, 170] oder ganz gegen die Morphin-Spinalanalgesie zur analgetischen Therapie nach einer "fast track"-Anästhesie aussprechen [27, 29].

In der Frage der Analgesie-Qualität nach intrathekalen Morphin-Gabe weisen vorhandene Studien auf eine Überlegenheit der Morphin-Spinalanalgesie im Vergleich zur intravenösen Opioid-PCA hin [54, 99, 140, 158].

Zur kombinierten Anwendung von intrathekalem Morphin und Clonidin existieren bis dato nur wenige kontrollierte Studien. In zwei Untersuchungen konnten die Autoren keinen wesentlichen zusätzlichen analgetischen Effekt des Clonidins nachweisen [57, 64], wohingegen in zwei weiteren Studien ein ausgezeichneter coadjuvanter Effekt bestätigt wurde [96, 143].

### **4.3 Wirkweise des Morphins**

Morphin ist als Hauptalkaloid des aus der Mohnpflanze (*Papaver somniferum*) gewonnenen Opiums im Jahre 1803 von dem Apotheker Sertürner zum ersten Male in Reinform dargestellt worden. 1952 gelang Gates und Tschudi die synthetische Herstellung der Substanz, die, im Gegensatz zu anderen  $\mu$ -Opiatrezeptoragonisten, dank ihrer zusätzlichen Hydroxylgruppen einen hydrophilen Charakter besitzt.

#### **4.3.1 Pharmakokinetik (allgemein)**

Oral appliziert unterliegt das Morphin einem ausgeprägten "first-pass-effekt" durch die Glukuronidierung in Leber und Darm zu den Hauptmetaboliten Morphin-3-Glukuronid (ca.

55 %) und Morphin-6-Glukuronid (ca. 10 %); letzteres ist ebenfalls ein sehr potenter Opiatrezeptoragonist. Auf diese Weise gelangen im Mittel 38 % (15–64 %) der Substanz unverändert in die Blutbahn. Die Elimination erfolgt zu 80 % über die Niere.

Bei subkutaner, intramuskulärer und intravenöser Verabreichung beträgt die Bioverfügbarkeit bei unterschiedlicher Latenz annähernd 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1,7– 4,5 Stunden, das Verteilungsvolumen bei 1,2–6,2 l/kg und die Clearance bei 6,4–23 ml/kg/min. Die Proteinbindung wird mit 30 % und die klinische Wirkdauer mit 3–6 Stunden angegeben [53].

#### 4.3.2 Pharmakokinetik (subarachnoidal)

Intrathekal appliziert verlängert sich die Wirkdauer des Morphins deutlich auf 16–33 Stunden (im Vergleich: Sufentanyl und Fentanyl mit 2–6 Stunden) [156]. Nordberg untersuchte 1984 bei 15 Patienten das pharmakokinetische Verhalten von Morphin (0,25 mg respektive 0,5 mg) nach intrathekaler Gabe [116]. Es fanden sich dosisabhängige, hohe Morphin-Liquor-Spiegel, welche auch nach über 18 Stunden, die, nach epiduraler Gabe gemessenen, um den Faktor 100 überstiegen. Die Eliminationshalbwertszeit von ca. 3 Stunden ist offenbar durchaus vergleichbar mit der anderer Applikationsformen. Der Wirkeintritt nach subarachnoidaler Injektion von Morphin variiert in Abhängigkeit von der Punktionshöhe, Dosis und der Höhe der Schmerzlokalisation. Wang, als Erstbeschreiber der therapeutischen, intrathekalen Applikation von Morphin beim Menschen berichtete 1979 von einer Latenzzeit von 15–45 Minuten bei Applikation von 0,5 bzw. 1 mg Morphin in Höhe L2–L4, bis zum Wirkeintritt bei Schmerzen im lumbosakralen Bereich [161]. Nach Gray 1986 und Nordberg 1984 kann die Latenzzeit bei lumbaler Injektion (0,25–1,2 mg Morphin) bis zum Einsetzen der Analgesie nach Thorakotomien 30 bis 60 Minuten betragen [66, 116].

Auffallend sind die äußerst niedrigen Blutplasma-Konzentrationen nach subarachnoidaler Applikation, die in den o.g. Arbeiten durchweg unter 1 ng/ml gemessen wurden. Sie sind ein wichtiges Indiz für die spinale und supraspinale Wirkung des Morphins und sprechen deutlich gegen einen durch systemische Resorption vermittelten Effekt. Ursache für diese geringe systemische Resorption ist die nur schwach ausgeprägten Lipophilität, die eine schnelle Diffusion der Substanz durch die Meningen in den epiduralen Raum und Abtransport über den periduralen Venenplexus verhindert und gleichzeitig für den relativ langsamen Wirkbeginn und die lange Wirkdauer verantwortlich ist [53].

#### 4.3.3 Eliminationsweg

Der Liquor benötigt ca. 8–10 Stunden, um von lumbal nach rostral in den 4. Ventrikel zu zirkulieren [19]. Intrathekal appliziertes, radioaktiv markiertes Albumin findet sich nach 12 Stunden zu 30 % und nach 24 Stunden zu 100 % in den cerebralen Liquorräumen wieder. Radionuklide erreichen 3–6 Stunden nach lumbaler intrathekaler Injektion den vierten Ventrikel und die beiden Seitenventrikel [34]. Die Elimination des subarachnoidalen Morphins erfolgt letztlich über die Penetration der Meningen, insbesondere im Bereich der arachnoidalen Granulationen (Pacchioni-Granulationen) und den Plexus choroidei am Dach des 3. und 4. Ventrikels, der sogenannten "cerebralen Niere" [34]. Die treibende Kraft hinter der Verteilung im gesamten Subarachnoidalraum ist der Massenfluss des Liquors, die Diffusion infolge Brownscher Molekularbewegung und eine pulssynchrone Liquoroszillation einhergehend mit einer rhythmischen, R-Zacken konformen Bewegung des Rückenmarkes caudalwärts [25, 45, 100].

#### 4.3.4 Gewebetoxizität

Histologische Untersuchungen an Rückenmarkschnitten von Krebspatienten, die bis zu 6 Monate lang Morphin peridural erhielten, ergaben keinen Hinweis auf pathologische Zellveränderungen [111]. Auch zahlreiche Tierversuche von Yaksh et al. zwischen 1976 und 1984 hatten zuvor die Gewebeverträglichkeit von Morphin auf spinaler und kortikaler Ebene dargestellt [167].

#### 4.3.5 Wirkweise

Wie wirkt nun Morphin, wenn man es intrathekal appliziert? Spinale Opioid-Rezeptoren findet man vornehmlich in der Substantia gelatinosa des Hinterhorns, der ersten Schaltstelle der Schmerzweiterleitung. [123]. Hier finden sich Opiatbindestellen in hoher Dichte, die eine körpereigene, physiologische Modulation der Schmerzweiterleitung durch endogene Opioide ermöglichen sollen. Auf supraspinaler Ebene wurden Opioid-Rezeptoren hauptsächlich im Bereich der Stammganglien nachgewiesen, wo sie u.a. Veränderungen der Perzeption, der Affektion, der Schmerzwahrnehmung und Weiterleitung durch Interaktion mit Endorphinen oder Opioiden vermitteln. Hervorzuheben ist die klinische Bedeutung der Opiatbindestellen im Bereich der Area postrema im Hirnstamm, über die Nebenwirkungen wie Atemdepression, Nausea und Erbrechen induziert werden [53].



### *Opioid-Rezeptoren*

Man unterscheidet zur Zeit drei verschiedene Opioid-Rezeptortypen, welche alle aus jeweils sieben G-Protein gekoppelten Komplexen bestehen, die auf spinaler Ebene vorwiegend im Hinterhorn, präsynaptisch in den afferenten Nervenendigungen und postsynaptisch in den Dendriten und Zellkörpern des 2. Neurons, lokalisiert sind [39]. Über eine Hemmung der Adenylatcyclase und Produktion des zyklischen Adenosin-Monophosphat als sekundärem Botenstoff vermindern sie den schnellen Calcium-Einstrom in die Zelle. Die Zellmembran wird auf diese Weise gegen eintreffende Signale der Nozizeptoren stabilisiert und das Schwellenpotential zur Fortleitung der Erregung und Ausschüttung von Neurotransmittern (Substanz P, Glycin, Glutamat) angehoben.

Prinzipiell unterscheiden sich die Opioide durch die Präferenz der Rezeptor-Subtypen. Zudem sind die Rezeptoren im zentralen Nervensystem in unterschiedlicher Gewichtung verteilt, so dass über die lokale Qualität und Quantität dieser Bindungsstellen in Interaktion mit den verschiedenen Liganden die substanzspezifischen Effekte vermittelt werden.

Morphin gilt als Prototyp eines  $\mu$ -Rezeptoragonisten, sowohl auf zentraler als auch auf spinaler Ebene [73]. Die Affinität zu  $\delta$ -Rezeptoren ist weniger stark und die zu  $\kappa$ -Rezeptoren äußerst gering ausgeprägt.

*$\mu$ -Rezeptoren* vermitteln vor allem Analgesie, Atemdepression, Bradykardie, Hypothermie, Miosis und Abhängigkeitsentwicklung. Die höchsten Konzentrationen dieser Bindungsstellen findet man im Hirnstamm, dabei zeichnet die unmittelbare Nähe zu atem- und kreislaufregulatorischen Zentren für deren Depression nach Interaktion mit den  $\mu$ -Rezeptor-Liganden verantwortlich. Die selektive Antagonisierung der Atemdepression des Morphins durch Naloxon führte zur Postulierung von  $\mu$ -Rezeptorsubpopulationen ( $\mu_1$  und  $\mu_2$ ) [122], wobei  $\mu_1$  für die analgetische und  $\mu_2$  für die atemdepressive Wirkung steht.

*$\delta$ -Rezeptoren* stellen die Hauptbindungsstellen der Enkephaline, der endogenen Opioide, dar. Sie modulieren die Schmerzweiterleitung und sind an der Regulation der Freisetzung verschiedener Hypophysenhormone (Prolactin, STH, ACTH, TSH) beteiligt.

Durch Interaktion der Liganden mit  *$\kappa$ -Rezeptoren* wird ebenfalls eine analgetische Wirkung erzielt, die jedoch deutlich schwächer ausgeprägt ist als die  $\mu$ -Rezeptor vermittelte Analgesie. Die hohe Dichte dieses Rezeptoren-Subtypes im Kortex – fern des Hirnstammes – führt

offenbar zu einer geringeren Atem- und Kreislaufdepression bei therapeutischem Einsatz der  $\kappa$ -Rezeptor-Agonisten.

$\sigma$ -Rezeptoren können nach Interaktion mit bestimmten Opioiden (Agonisten/Antagonisten) Hypertonie, Tachykardie und Dysphorie auslösen, werden aber nicht zu den eigentlichen Opioid-Rezeptoren gezählt, da sie auch mit Nicht-Opioiden interagieren und sie in ihrer Wirkung durch Naloxon nicht zu antagonisieren sind.

Intrathekale Opiode vermindern selektiv die Schmerzweiterleitung über A-delta- und C-Fasern ohne somatosensible evozierte Potentiale (SEP) zu beeinflussen. Sie hemmen die synaptische Übertragung der nozizeptiven Afferenzen auf die Neurone des Tractus spinothalamicus. Des Weiteren werden efferente, absteigende Bahnen mit hemmendem Einfluss auf die Schaltstellen in der Substantia gelatinosa des Hinterhorns aktiviert.

Morphin erzielt eine selektive spinale Analgesie auf Grund seines geringen Verteilungsvolumen und der langsamen Liquor-Clearance, die in Verbindung mit seinem hydrophilen Charakter stehen. Andere Opiode wie Sufentanil und Fentanyl sind zum einen deutlich kürzer wirksam, zum anderen stehen sie in Verdacht, ihre Wirkung eher infolge einer systemischen Redistribution als über selektive spinale Mechanismen zu entfalten [100]. So ist Morphin der Goldstandard und das Opioid der Wahl für eine nachhaltige, subarachnoidale postoperative Schmerztherapie [28, 39, 61].

#### 4.3.6 Nebenwirkungen

Die typischen Nebenwirkungen der intrathekalen Opioidapplikation sind teils dosisabhängig wie Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen und gastrointestinale Motilitätsstörungen, zum Teil jedoch auch dosisunabhängig wie Pruritus und Harnverhalt.

##### 4.3.6.1 *Atemdepression*

Bailey beschrieb 1993, dass die maximale respiratorische Depression bei gesunden, jungen Probanden nach intrathekaler Morphin-Gabe dosisabhängig (0,2–0,6 mg) nach 3,5 bis 7,5 Stunden erreicht wird [9]. In der Übersichtsarbeit von Cousins und Mather 1984 waren ähnliche Zahlen gefunden worden, wobei auch von einer verzögert einsetzenden Atemdepression bis zu 11 Stunden nach Opioid-Gabe und Erholungszeiten bis zu 23 Stunden

berichtet wurde [34]. Diese klinischen Daten einer verzögerten respiratorischen Depression werden am ehesten verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, dass Morphin auf lumbaler Höhe intrathekal appliziert nach ca. 4–6 Stunden die cerebralen Liquorräume und damit auch das Atemzentrum auf dem Boden des 4. Ventrikels erreicht [34, 53].

Verschiedene Studien empfehlen daher eine Obergrenze von 1 mg Morphin intrathekal, da jenseits dieser Dosierung atemdepressive Wirkungen in den Vordergrund treten, während die Analgesiequalität nicht weiter zunimmt [2, 9, 99].

Ein wichtiges Ergebnis der o.g. Arbeit von Bailey ist die Tatsache, dass die im allgemeinen als klinische Indikatoren für eine drohende oder immanente Atemdepression unter Opioiden geltenden Bradypnoe und Miosis in keiner Korrelation zu den tatsächlich pulsoxymetrisch gemessenen Sättigungsabfällen standen. Die pulsoxymetrische Überwachung dieser Patienten über 24 Stunden gilt daher als *conditio sine qua non*, da die durch Opioide ausgelöste verminderte Sensibilität des Atemzentrums gegenüber erhöhten arteriellen  $p\text{CO}_2$ -Konzentrationen bis zu 24 Stunden andauern kann [9, 20].

Während diese Nebenwirkung potentiell deletäre Folgen für den Patienten haben kann, ist die Prophylaxe ( $\text{O}_2$ -Gabe) und Therapie (titrierte Naloxon-Gabe) dieser Komplikation effizient, schnell wirksam und verhältnismäßig unaufwendig.

In dem von Bailey untersuchten Dosierungsbereich bis 0,6 mg Morphin intrathekal musste bei keinem der Studienteilnehmer eine Atemdepression mit Naloxon antagonisiert werden, wohl aber traten moderate bis schwere Sättigungsabfälle ( $\text{SaO}_2 < 85\%$ ) bei 4 von 5 Probanden auf, die mit 2 Liter  $\text{O}_2$ /Minute per Nasensonde problemlos beherrscht werden konnten. Bei der Bewertung dieser Zahlen darf man nicht außer Acht lassen, dass den Probanden der "atemstimulierende" Schmerzreiz fehlte und 0,6 mg Morphin subarachnoidal einer vielfachen Menge intravenös verabreichten Morphins entspricht. Nach Liu et al. ist intrathekales Morphin rund hundert Mal potenter als systemisch verabreichtes [101].

Einen groben Anhalt für das tatsächliche Risiko einer behandlungsbedürftigen Morphin-induzierten respiratorischen Depression bietet die nicht mehr ganz aktuelle Umfrage unter schwedischen Anästhesisten von Gustafsson aus dem Jahre 1982 [68], in der über eine Rate von 4–7 % naloxonpflichtiger Atemdepressionen nach intrathekalen Opioid-Gabe berichtet wird. In einer neueren Arbeit schätzt Chaney die Rate schwerer interventionsbedürftiger Ateminsuffizienzen nach "konventioneller" (gemeint sind konventionelle Dosierungen mit weniger als 1 mg Morphin) intrathekalen oder periduralen Opioid-Applikation auf ca. 1 %. Eine Komplikationshäufigkeit, die durchaus auch für die intravenöse oder intramuskuläre Applikationsweise Gültigkeit hat [28].

In einer anderen Studie aus dem Jahre 2000 untersuchte wiederum Bailey an 30 Probanden die Effekte von intrathekal respektive intravenös appliziertem Morphin auf die respiratorische Hypoxie-Reaktion. Es konnte eine der Pharmakokinetik entsprechend verlängerte, nicht aber intensivere Atemdepression nach intrathekaler im Vergleich zu äquianalgetischer intravenöser Morphin-Applikation nachgewiesen werden [10].

#### *4.3.6.2 Übelkeit und Erbrechen*

Verantwortlich für diese Nebenwirkung ist die rostrale Ausbreitung des Morphins bis in die Nähe der Chemorezeptortriggersonne auf dem Boden des 4. Hirnventrikels im Bereich der Medulla oblongata. Bei gesunden Versuchspersonen findet sich in bis zu 80 % der Fälle Übelkeit nach intrathekaler Morphin-Gabe [9], andere Untersuchungen berichten von einer Inzidenz zwischen 29–50 %, die der nach systemischer Applikation entspricht [25, 28]. Antiemetika und Naloxon sind hierbei effektive therapeutische Optionen.

#### *4.3.6.3 Pruritus*

Eine recht häufige, aber selten behandlungsbedürftige Nebenwirkung neuraxialer Opioid-Gabe ist der Juckreiz. Ohne Nachfrage fast nicht existent liegt die Inzidenz bei dezidiertem Befragung zwischen 0 und 100 %. Antihistaminika und niedrig dosiertes Naloxon sind ein wirksames Gegenmittel – paradoxerweise spielt Histamin selbst in der Ätiogenese nachweislich keine Rolle. [28].

#### *4.3.6.4 Harnretention*

Harnverhalt tritt mit einer Häufigkeit zwischen 0 und 80 % insbesondere bei jungen männlichen Probanden auf. Ursächlich ist die Erschlaffung des vesikalen Detrusor-Muskels infolge der Interaktion zwischen Opiat und parasympathischen Synapsen im Sakralmark [130]. Auch diese Nebenwirkung, der in der Kardioanästhesie auf Grund des weitverbreiteten Gebrauchs von Blasendauerkathetern eine untergeordnete Bedeutung zukommt, ist durch die Gabe von Naloxon antagonisierbar.

#### *4.3.6.5 Gastrointestinale Motilitätsstörungen*

Eine verzögerte Magenentleerung und verlängerte Darmpassagezeiten, die Übelkeit und sogar eine Ileussympomatik hervorrufen können, sind nach intrathekaler Morphin-Gabe beschrieben. Verantwortlich dafür wird die Interaktion mit spinalen Opiat-Rezeptoren gemacht [25].

#### *4.3.6.6 Sedation*

Der sedierende Effekt von intrathekalem Morphin ist im Vergleich zu anderen Opioiden nur mäßig ausgeprägt [53] und bisweilen sogar erwünscht.

#### *4.3.6.7 Abhängigkeit*

Die Entwicklung einer Abhängigkeit ist im Rahmen der indizierten postoperativen Analgesie mit Opioiden und hier besonders bei einmaliger subarachnoidaler Applikation völlig zu vernachlässigen [53].

### **4.4 Clonidin als Adjuvans zur neuraxialen Schmerztherapie**

In den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts führte die Entdeckung von Morphin-Rezeptoren auf spinaler Ebene zu einer intensiven Forschung auf dem Gebiet der spinalen Schmerzweiterleitung und -Analgesie. Zahlreiche Substanzen wurden auf ihre analgetische Potenz und mögliche Neurotoxizität hin getestet, unter ihnen auch Clonidin, dessen schmerzreduzierende Eigenschaft bei Ratten und Mäusen schon Paalzow und Schmitt 1974 beschrieben hatten [79, 109, 121, 138, 167, 168]. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde Clonidin in der Klinik vor allem als hochwirksames Antihypertensivum eingesetzt. Xylazine – ein weiterer alpha-2-Agonist – hatte bereits seit 1969 in der Veterinärmedizin auf Grund seiner sedierenden und muskelrelaxierenden Wirkungen breite Verwendung gefunden, lange bevor der zugrundeliegende, rezeptorvermittelte Wirkmechanismus überhaupt bekannt war. 1984 berichteten Tamsen und Gordh in einem Brief über die analgetischen Qualitäten peridural applizierten Clonidins bei Patienten mit einem chronischen Schmerzsyndrom und damit wohl über die erste neuraxiale Anwendung des alpha-2-Agonisten Clonidin am Menschen [151]. Coombs et al. veröffentlichten 1985 eine Fallbeschreibung über die erfolgreiche intrathekale Applikation von Clonidin zur Analgesie bei einem Krebspatienten, dem selbst intrathekal verabreichtes Morphin keine Linderung seiner Schmerzen schafften

konnte [33].

Seitdem hat Clonidin vielfältige Anwendungsmöglichkeiten in der Anästhesie und Intensivmedizin erfahren, unabhängig von der ursprünglichen Funktion eines reinen Antihypertensivums, als Adjuvans für die Regionalanästhesie, als Sedativum und Antisymphathikotonikum.

## **4.5 Wirkweise des Clonidins**

### **4.5.1 Pharmakologie (allgemein)**

Clonidin ist ein Imidazolinderivat und interagiert als Agonist mit Imidazolin- und  $\alpha$ -Adreno-Rezeptoren. Nach peroraler Applikation beträgt die Bioverfügbarkeit 75 %, die Halbwertszeit 6–20 Stunden. Die Elimination erfolgt zu etwa gleichen Teilen über Leber und Niere.

Ihre ursprüngliche Bedeutung für die Therapie des arteriellen Hochdruckes hat die Substanz nicht zuletzt wegen der beeinträchtigenden Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Sedierung eingebüßt.

Clonidin wirkt peripher als partieller Agonist an präsynaptischen  $\alpha$ -2-Rezeptoren, deren physiologische Aufgabe bei Interaktion mit Noradrenalin die Hemmung der weiteren Ausschüttung desselben ist. Dies führt zu einer Verminderung des peripheren Vasomotoren-Tonus und infolgedessen zur Absenkung des arteriellen Blutdruckes. Da Clonidin auch ein schwacher  $\alpha$ -1-Agonist ist, kommt es häufig nach intravenöser Bolusapplikation zu einer initialen Blutdrucksteigerung. Dieser pressorische Effekt erlangt bei höheren Dosierungen zunehmende Bedeutung, so dass die Dosis-Wirkungs-Kurve in Bezug auf die Hämodynamik U-förmig ist, i.e. im niedrigen und höheren Dosisbereich findet man nur eine relativ schwache blutdrucksenkende Wirkung.

Die Besetzung zentraler  $\alpha$ -2-Rezeptoren im Bereich des Hirnstammes bedingt über eine Verringerung des Sympathikotonus in ähnlicher Weise eine Reduktion des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz.

Als weiterer Mechanismus seiner antihypertensiven Wirkung wird die Aktivierung zentraler Imidazolin-Rezeptoren diskutiert [43].

### **4.5.2 Pharmakokinetik (subarachnoidal)**

Intrathekal verabreicht kommt es nach initialer Verteilung auf ein kleines Volumen ( $6,9 \pm 2,4$  ml) zu einer sehr schnellen Umverteilung in ein zweites Kompartiment. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 80 Minuten. Die Bioverfügbarkeit im Liquor nach

periduraler und intravenöser Applikation liegt bei 14 % respektive 0,02 %. Die Wiederfindungsrate im Plasma ist interessanterweise für die intrathekale und peridurale Verabreichung mit 85 % bzw. 105 % sehr ähnlich und spricht mit der kurzen Eliminationshalbwertszeit sehr deutlich für eine rasche systemische Absorption, die den primären Eliminationsweg aus dem Liquor darstellt und somit das zweite Kompartiment repräsentiert. Eine relevante rostrale Ausbreitung der Substanz erscheint nach diesen pharmakokinetischen Daten nur bedingt möglich [23].

Die analgetische Wirkung tritt innerhalb von Minuten ein, die Wirkdauer des subarachnoidalen Clonidin liegt zwischen 6,5 und 14 Stunden (150 µg bzw. 450 µg intrathekal) [49].

#### 4.5.3 Gewebetoxizität

Verschiedene Untersuchungen an Ratten, Schafen und die langjährige Praxis beim Menschen zeigen bis dato keine neurotoxischen Effekte nach epiduraler oder intrathekaler Clonidin-Gabe. Tagesdosen von 50 µg/kg über 2 Wochen subarachnoidal, sowie Gesamtdosen von 60 µg/kg über 3 Wochen epidural, führten im Tierexperiment zu keinen erkennbaren mikropathologischen Veränderungen [41, 62, 79].

#### 4.5.4 Wirkweise

Für die spinale Wirkweise des Clonidins scheinen verschiedene Mechanismen verantwortlich. Über die Bindung an spinale alpha-2-Rezeptoren in den oberflächlichen Schichten des Rückenmarkes und der Hirnstammkerne kommt es zur Ausschüttung von Acetylcholin und Noradrenalin im Bereich des spinalen Hinterhorns. Acetylcholin ruft sowohl eine direkte als auch eine NO vermittelte analgetische Wirkung hervor. Des Weiteren wird die Freisetzung von Neurotransmittern, wie der Substanz P, auf eintreffende Reize hin deutlich vermindert [43, 49].

Unterstützt wird dieses Modell u.a. durch folgende Untersuchungen:

- Die intrathekale Applikation von Neostigmin – einem Acetylcholinesterase-Inhibitor, der die Konzentration des ACH im synaptischen Spalt durch Hemmung seines abbauenden Enzymes erhöht – führt zu einer Verstärkung der analgetischen Wirkung des Clonidins [81].
- Durch Zugabe eines speziellen alpha-2-Antagonisten (Yomhibine) wird der analgetische Effekt des subarachnoidalen Clonidin inhibiert (nicht jedoch die relevanten Nebenwirkungen wie Hypotonie und Bradykardie) [40, 43, 98].

- Muskarin- und Nikotin-Rezeptor-Antagonisten (Atropin und Mecamylamine) subarachnoidal appliziert blockieren nicht nur die Transmission im cholinergen, parasympathischen System sondern auch die analgetische Wirkung des Clonidins [40].
- Eine analgetische Wirkung konnte wohl für intrathekal nicht aber für intravenös appliziertes Clonidin nachgewiesen werden [44].

Neben dieser lokal spinalen muss nach subarachnoidaler Applikation auch eine zentrale Wirkung diskutiert werden. Diese kann durch systemische Resorption und Transport der lipophilen Substanz auf dem Blutwege, durch Konvektion mit dem Liquor in das ZNS oder durch Beeinflussung nozizeptiver Afferenzen auf nervalem Wege vermittelt werden. So konnte spinal appliziertes Clonidin im Rattenversuch spontane Entladungen im Locus caeruleus vollständig unterbinden [106].

#### 4.5.5 Nebenwirkungen

##### 4.5.5.1 *Hämodynamik*

Für die hämodynamischen Wirkungen des Clonidins, i.e. Bradykardie und Hypotension zeichnet zum einen die schnelle systemische Resorption nach spinaler Gabe und damit die periphere  $\alpha$ -2-Rezeptor vermittelte Wirkung einer verminderten Noradrenalin-Ausschüttung verantwortlich, zum anderen wird eine Inhibition sympathischer Efferenzen und Afferenzen über im Hirnstamm (Nucleus tractus solitarius, Locus caeruleus) respektive spinal gelegenen  $\alpha$ -2-Rezeptoren vermutet. Die Beobachtung, dass der Grad der hämodynamischen Suppression durch intrathekal oder peridural appliziertes Clonidin auch von der Punktionshöhe abhängig ist und auf thorakaler Ebene, dem Ursprungsgebiet der sympathischen Neurone, besonders ausgeprägt ist, unterstützt die These der spinalen Wirkung in diesem äußerst komplexen Wirkungsgeflecht [42, 43].

##### 4.5.5.2 *Sedierung und respiratorische Depression*

Eine Interaktion mit zentral gelegenen  $\alpha$ -2-Rezeptoren, insbesondere im Bereich des Nucleus caeruleus, wird für die hypnotischen Eigenschaften der Substanz verantwortlich gemacht [43, 98].

Bei gesunden Probanden wurde nach oraler Gabe von Clonidin (0,3–0,4 mg) keine atemdepressorische Wirkung gefunden. In Kombination mit Morphin (0,21 mg/kg KG intramuskulär) ist weder der sedierende Effekt des Morphins noch der Blutdruck senkende Effekt des Clonidins relevant verstärkt worden [8].



Die zu beobachtende Reduktion der Freisetzung von Stresshormonen (Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Cortisol) und des Vasopressin, sowie eine gesteigerte Sekretion des Somatoliberin (growth hormone releasing hormone) wird vermutlich auch auf o.g. Wege über die analgetischen und sympatholytischen Eigenschaften der Substanz vermittelt. Die vorübergehende Hemmung der Insulinfreisetzung erlangt keine klinische Bedeutung [43, 56, 109].

#### *4.5.5.3 Weitere Nebenwirkungen*

Mundtrockenheit, die Verringerung der Darmmotilität und der gastralen Sekretion ist Ausdruck einer antivagalen Wirkkomponente des Clonidins, die wahrscheinlich infolge einer Hemmung der Neurotransmitter-Freisetzung aus cholinergen Neuronen auftritt [109].

## **4.6 Diskussion der eigenen Ergebnisse**

### **4.6.1 Studiendesign**

Wir entschlossen uns, die Studie prospektiv, randomisiert, "doppelblind" durchzuführen, d.h. wir nahmen auch in der PCA-Gruppe (Kontrollgruppe, ohne spinale Medikation) eine Spinalpunktion zur Placeboapplikation (3 ml NaCl 0,9 %) vor. Die Patienten wurden dezidiert über diese Vorgehensweise aufgeklärt. Diese Praxis der "Placebo Spinalanalgesie" wurde im Vorfeld durchaus kontrovers diskutiert, aber u.a. auf Grund der Arbeit von Chaney et al. aus dem Oktober 1999 [29], in der ein substantieller analgetischer Effekt der Morphin-Spinalanalgesie in Frage gestellt wird, hielten wir diese Maßnahme zur Validierung unseres Vorgehens für unverzichtbar.

### **4.6.2 Gruppenvergleichbarkeit**

Es fällt auf, dass Frauen entgegen ihrem prozentualen Anteil am Gesamtpatientenaufkommen unserer kardiochirurgischen Klinik (28 % im Jahre 2000) lediglich 2 % unserer Studienpopulation ausmachen (Patientin Nr. 24 in der Kontrollgruppe). Diese Asymmetrie lässt sich nicht hinreichend erklären. Da jedoch weder die hämodynamischen Werte, die Schmerz- oder Sedierungsscores noch die Serum-Hormonspiegel oder andere gemessene Parameter und biometrische Daten dieser Patientin außerhalb der einfachen Standardabweichung um den mittleren Gruppenwert liegen (einzig das Körpergewicht, die intraoperative Midazolam Dosierung und die Dauer der extrakorporalen Zirkulation finden sich erst im Bereich der 2-fachen Standardabweichung wieder), ist hierdurch zumindest keine Verzerrung der Studienergebnisse zu erwarten.

Für die weiteren biometrischen Daten bestanden zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

### **4.6.3 Narkoseführung und operative Einflüsse**

Intraoperativ wurden alle Patienten durch den gleichen Anästhesisten betreut. Die Beschränkung auf einen Operateur war nicht möglich. Die Zuordnung des chirurgischen Teams erfolgte studienunabhängig am Vortage der Operation.

Während die OP-Zeiten, die Anzahl der verwendeten Grafts und der Blutverlust aller 3 Gruppen in den ersten 24 Stunden vergleichbar waren, zeigte sich in der Narkoseführung ein

diskreter aber signifikanter Unterschied bezüglich der gewählten intraoperativen Midazolam-Dosierung in der Morphin-Gruppe. Dort wurden im Mittel 23 mg Midazolam verabreicht versus 20 mg in der Kontrollgruppe und 19 mg in der Morphin-Clonidin-Gruppe ( $p = 0,04$ ). Parallel dazu war in der Morphin-Gruppe die zur Anästhesie verwendete Fentanyl-Gesamtmenge mit 2,7 mg gegenüber 2,4 mg und 2,3 mg in den anderen beiden Gruppen im Trend erhöht ( $p = 0,08$ ).

Auf Grund der effektiven "Doppel-Blindung" scheint hier ein systematischer Fehler oder Bias höchst unwahrscheinlich. Die biometrischen Daten der Patienten liefern ebenfalls keinen Anhalt für eine Ungleichverteilung der Merkmale Alter, Herzleistung oder Gewicht als Einflussgrößen auf den Narkosemittelverbrauch.

Bei der detaillierten Betrachtung der Einzeldosierungen in den Gruppen fällt auf, dass in der Morphin-Gruppe zwei Patienten (Patient Nr. 5 und Nr. 14) mit einer deutlich erhöhten Gesamt-Midazolam- und Fentanyl-Dosis herausragten, welche infolge der limitierten Gruppenstärke einen überproportionalen Einfluss auf die Gruppenmittelwerte nahm. Effekte auf abhängige Variablen, wie die "Nachbeatmungsdauer", den "maximalen postoperativen  $pCO_2$ ", Sedierungsscores oder gar die hormonellen Stressindikatoren waren hingegen, wie im Weiteren noch zu diskutieren sein wird, nicht zu verzeichnen und sprechen gegen eine relative Überdosierung. Eine durchgeführte Kovarianzanalyse, welche die Auswirkungen der höheren Dosierung von Midazolam und Fentanyl in der Morphin-Gruppe auf ausgewählte Zielvariablen (VAS-Werte um 23.00 Uhr und 7.00 Uhr, sowie Piritramid-Bedarf in den ersten 24 Stunden), an denen sich signifikante Gruppenunterschiede verifizieren lassen, untersuchte und exemplarisch korrigierte, ergab keinen Hinweis auf einen relevanten Einfluss der ungleich verteilten Anästhesie-Medikation (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Kovarianzanalyse**

	Kontrolle (n = 16)	Morphin (n = 15)	Morphin-Clonidin (n = 16)	p-Wert
<b>VAS 3</b>	<b>1,22</b>	<b>0,07</b>	<b>0,22</b>	<b>0,01</b>
VAS 3 korrigiert	1,77	0,14	0,19	0,02
<b>VAS 4</b>	<b>2,19</b>	<b>0,97</b>	<b>0,78</b>	<b>0,008</b>
VAS 4 korrigiert	2,14	1,1	0,70	0,01
<b>Piritramid 24 h (mg)</b>	<b>13,81</b>	<b>3,8</b>	<b>4,38</b>	<b>0,001</b>
Piritramid 24 h (mg) korrigiert	13,93	2,96	5,04	0,001

Zahlenangaben entsprechen Mittelwerten, bei den korrigierten Werten wurde die relative Höherdosierung von Midazolam und Fentanyl in der Morphin-Spinalanalgesie-Gruppe "herausgerechnet". Originalwerte im Fettdruck.

Allenfalls die deutlich verlängerte Latenzzeit bis zum ersten Abruf eines Schmerzmittelbolus in der Morphin-Spinalanalgesie-Gruppe (23 Stunden versus 15 und 12 Stunden) könnte als Ausdruck einer "tieferen Narkose" gedeutet werden, wobei jedoch die oben erwähnten Patienten Nr. 5 und Nr. 14 mit 21 bzw. 7 Stunden Latenz keinen wesentlichen Anteil an diesem Ergebnis hatten.

#### 4.6.4 Bewertung des hämodynamischen Verhaltens und des intraoperativen Katecholaminbedarfes

Im Rahmen der konventionellen koronaren Bypassoperation mittels extrakorporaler Zirkulation reagiert der Organismus des Patienten mit einer "systemischen Inflammation". Ursächlich sind u.a. das chirurgische Trauma, die Aktivierung des Komplement-Systemes durch den Kontakt des Blutes mit den Kunststoffoberflächen und Filtern der Herz-Lungen-Maschine und eine möglicherweise auftretende Endotoxinämie (Translokation) infolge der Beeinträchtigung der intestinalen Barrierefunktion [92]. So vielfältig die auslösenden Faktoren dieser Entzündungsreaktion sind, so komplex ist die Antwort mit einer fast unüberschaubaren Aktivierung neuronaler Pfade und Ausschüttung von Mediatoren wie  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, Leukotrienen, Prostaglandinen, Komplement etc. und ihren vielschichtigen Effekten, wie der myokardialen Depression, renaler, pulmonaler, hepatischer und kognitiver Dysfunktion oder der Koagulopathie, um nur einige zu nennen.

Sichtbare Symptome dieser sich in vielen Schattierungen manifestierenden systemischen Inflammation können Fieber, Hypotension, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen und Verwirrtheit sein. Zudem ist eine Leukozytose und ein deutlicher Anstieg sogenannter Entzündungsparameter (CRP = C-reaktives Protein, IL-6, u.a.) zu verzeichnen [92]. Es überwiegt ein Sympathikotonus im Sinne eines Postaggressions-Stoffwechsels mit erhöhten Plasma-Katecholamin-, ADH-, Cortisol- und Glucosespiegeln [71, 113, 133, 147].

##### 4.6.4.1 *Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck*

Der in allen Gruppen zu beobachtende postoperative Anstieg der Herzfrequenz – um mehr als 30 % am Morgen nach der Operation in Bezug auf den initialen Wert – dürfte seine Ursache in der oben beschriebenen adrenergen Stimulation haben [133].

Die diskrete Verminderung des MAP um 10 % am ersten postoperativen Morgen im Vergleich zu den Ausgangswerten ist mit einem Vorherrschen vasodilatativer Mediatoren im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion zu erklären [92]. Inwieweit eine gewisse

Restsedierung und ein latenter Volumenmangel infolge restriktiver postoperativer Flüssigkeitsbilanzierung und eventuell bestehendem "capillary leak" den MAP beeinflusst, kann hier nur gemutmaßt werden.

Für beide hämodynamischen Kenngrößen Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) besteht jedoch eine weitgehende Übereinstimmung der Mittelwerte aller drei Studiengruppen – auch im zeitlichen Verlauf –, so dass kein relevanter, diskriminierender Effekt des gewählten Analgesie-Verfahren auf diese beiden Parameter ersichtlich ist und hieraus auch kein Hinweis auf die Modulation der postoperativen "Stress-Antwort" abgeleitet werden kann.

#### *4.6.4.2 Perioperativer Katecholaminbedarf*

Bei der Analyse der intraoperativ verabreichten Gesamt-Katecholamin-Dosis fällt auf, dass signifikant höhere Adrenalin-/Noradrenalin-Dosierungen in der Morphin-Clonidin-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zur Anwendung kamen ( $p = 0,02$ ). Die Indikation für die Katecholamingabe war gegeben bei einem MAP  $< 50$  mm Hg während der EKZ und  $< 60$  mm Hg vor bzw. nach der extrakorporalen Zirkulation. Keiner der Studienpatienten hatte eine therapiebedürftige Bradykardie (HF  $< 60$  bpm).

Ursächlich für diesen erhöhten Katecholaminbedarf ist mit hoher Wahrscheinlichkeit eine bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen beschriebene blutdrucksenkende Wirkung des intrathekalen Clonidins, die offenbar schon bei dieser von uns gewählten niedrigen Dosierung von 50 µg intrathekal klinische Relevanz und statistische Signifikanz erlangte [48, 23, 109, 43]. Die Arbeitsgruppe um Filos konnte 1994 mit Versuchen an Probanden zeigen, dass sich dieser Blutdruck senkende Effekt bei höheren intrathekalen Clonidin-Dosierungen (300–450 µg) nicht mehr nachweisen lässt und sich sogar entgegengesetzte, pressorische Wirkungen verzeichnen lassen [49]. Die auf diesem Wege erzielte verlängerte Analgesiedauer (bis 14 Stunden) ging jedoch mit einer erheblichen Sedierung einher, die postoperativ in der Regel ein unerwünschtes Phänomen darstellt.

#### 4.6.5 Hypertonie postoperativ

Postoperativ ist kein signifikanter Unterschied bezüglich einer behandlungspflichtigen Hypertonie festzustellen, wohl aber ein diskreter Trend zu einer geringeren Zahl hypertensiver Ereignisse in der Morphin-Clonidin-Gruppe (3 Patienten vs. 6 in der Kontroll- und 7 in der Morphin-Gruppe). Dieser Trend erhält weiteres Gewicht, wenn man die Prävalenz der Diagnose "Hypertonie" miteinbezieht; sie ist am niedrigsten in der Kontrollgruppe mit 6 Patienten versus 11 in der Morphin- und 8 in der Morphin-Clonidin-Gruppe. Diese Differenz zwischen den Gruppen ist nicht signifikant, allerdings unterstreichen die Zahlen, dass es keinen Bias in der Hypertonie-Prävalenz gibt, der die Ursache für die registrierte Tendenz zu einer niedrigeren Rate behandlungspflichtiger postoperativer Hypertonien darstellen könnte.

Dass intrathekal appliziertes Clonidin je nach Punktionsort und Dosis einen Blutdruck senkenden Effekt aufweist, ist in vielen Studien belegt [42, 48, 49, 64]. Diese Nebenwirkung kann auch als erwünschte Wirkung, im Sinne einer hämodynamischen Glättung durch die antisymphotonen Eigenschaften der Substanz genutzt werden, welche intraoperativ unter Umständen durch einen vermehrten Katecholaminbedarf "erkauft" werden muss. Ob dies jedoch ein nachhaltiges Argument für die Verwendung des Clonidins ist und dadurch die Bilanz von Wirkung und Nebenwirkung positiv beeinflusst wird, bleibt fraglich und kann an dieser Stelle alleinig aus der Perspektive der Modulation der Hämodynamik nicht beantwortet werden.

#### 4.6.6 Hormone

Die von uns registrierten Hormonspiegel sollen Aufschluss darüber geben, inwieweit die in dieser Studie angewandten Schmerztherapieverfahren in der Lage sind, die humorale "Stress-Antwort" des Organismus auf das Trauma einer koronaren Bypassoperation zu beeinflussen.

ACTH (adrenocorticotropes Hormon) ist ein Hormon des Hypophysenvorderlappen, dessen Synthese und Freisetzung über die hypothalamische Ausschüttung von CRH (corticotropin releasing hormone), eines im Nucleus paraventricularis gebildeten Polypeptidhormons, induziert wird. ACTH fördert die Synthese der Glukokortikoide (vor allem die des Cortisol, aber auch des Aldosteron und verschiedener Androgene) in der Nebennierenrinde (NNR). Die Plasmaspiegel von ACTH und Cortisol folgen parallel einer zirkadianen Rhythmik. In den Nachtstunden werden die niedrigsten und am frühen Morgen die höchsten Serumspiegel gemessen. Die Plasmahalbwertszeit wird für das ACTH mit 10–15 Minuten und für Cortisol mit ca. 90 Minuten angegeben. Die CRH Ausschüttung unterliegt einer negativen Rückkoppelung durch das Cortisol, wird andererseits jedoch durch erhöhte Katecholaminspiegel z.B. infolge von Stress oder Kälte stimuliert. Der Tag-Nacht-Rhythmus der CRH-Produktion und die Koppelung von Cortisol und ACTH können unter extremen Belastungen aufgehoben sein [93, 135].

Cortisol ist ein in der Zona fasciculata der NNR synthetisiertes Glukokortikosteroid mit einem katabolen, blutzuckersteigernden Effekt. Es wirkt positiv inotrop und vasokonstriktorisch über eine Verstärkung von Katecholamineffekten. Aufgrund einer schwachen mineralokortikoiden Wirkung führen höhere Plasmaspiegel zu Natrium- und Wasserretention, die Magensaftproduktion wird angeregt und im ZNS werden stimmungsaufhellende Eigenschaften vermittelt. Ferner zeichnet es sich durch starke antiinflammatorische und antiallergische Effekte aus. Viele der oben aufgeführten Wirkungen dienen der Mobilisierung körpereigener Ressourcen im Rahmen von "Alarmreaktionen" und außerordentlichen Störungen der Homöostase (i.e. Stress) [1]. Dabei korreliert die Höhe der Hormonplasmaspiegel (ACTH und Cortisol) gut mit dem Grad des Traumas [163].





linken Herzvorhof, den Pulmonalvenen, sowie Pressorezeptoren in der A. carotis und der Aorta. Bei niedrigem osmotischen Druck, erhöhtem extrazellulärem Flüssigkeitsvolumen und Ingestion von Alkohol wird die Sekretion hingegen supprimiert [4, 15].

ADH wirkt in physiologischen Konzentrationen fast ausschließlich an den Sammelrohren und distalen Tubuli der Niere und führt dort über eine Permeabilitätssteigerung zur Wasserrückresorption. Unter Stressbedingungen zielt die Hormonwirkung auf die rasche Konservierung der Wasserbestände des Organismus [1]. Des Weiteren ist ADH in pharmakologischen Dosen ein potenter Vasokonstriktor, begünstigt die Synthese des Blutgerinnungsfaktors VIII und kann die ACTH-Sekretion stimulieren [115].

Zu den Messzeitpunkten 3 und 4, i.e. 3 und 6 Stunden nach der Operation, waren die ACTH-Werte der Kontrollgruppe hochsignifikant gegenüber beiden Verumgruppen erhöht, um dann am nächsten Morgen gemeinsam wieder in den Ausgangsbereich zurückzukehren.

Interessanterweise folgten die "abhängigen" Plasma-Cortisol-Spiegel diesem Trend nicht bzw. erst sehr verspätet; zum einen wiesen sie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf, zum anderen lagen sie am 1. postoperativen Morgen noch um ein Vielfaches über den initial gemessenen Werten. Dieses Phänomen einer Entkoppelung der ACTH-Cortisol-Achse bei schweren Traumata oder großen Operationen wurde bereits von Lanuza 1995 und Roth-Isigkeit 1997 beschrieben und deutet auf einen alternativen Weg der Cortisol-Freisetzung aus der Nebenniere hin [93, 135]. Die Normalisierung der ACTH-Werte bei persistierend hohen Cortisol-Plasma-Spiegel ist über den oben beschriebenen Mechanismus der negativen Rückkoppelung und das Sistieren des chirurgischen Traumas zu erklären. Dass die beobachteten ACTH-Spitzen in der Kontrollgruppe keine adäquate adrenale Antwort auslösen konnten, ist möglicherweise dahingehend zu deuten, dass die Nebennierenrinde schon bereits bei submaximalen ACTH-Plasma-Spiegeln maximal stimuliert ist [163].

Arbeitsgruppen, die sich mit dem Thema der postoperativen "Stressantwort" beschäftigten, verzeichneten unter vergleichbaren Bedingungen keine höheren Cortisol-Spiegel als die in unserer Studie gemessenen, i.e. nicht wesentlich über 50 µg/dl bzw. 1375 nmol/l [65, 71, 89, 113, 147].

Der Parameter ADH ließ keine signifikanten gruppenspezifischen Differenzen erkennen. Die ADH-Plasma-Konzentrationen erreichten drei Stunden nach der Operation auf unterschiedlichen Niveaus ihren Gipfel, um danach wieder vereint auf Werte zurückzufallen, die deutlich über den initial gemessenen lagen. Ein zum MZP 3 verzeichneter geringerer ADH-Anstieg in der Morphin-Clonidin-Gruppe erreichte keine statistische Signifikanz,

obwohl der Kurvenverlauf einen Trend zu niedrigeren Plasmaspiegeln erkennen ließ. Die von Iovino und Peskind beschriebene zentrale ADH-inhibitorische-Wirkung des Clonidins ist in der von uns gewählten Studienanordnung somit nicht sicher nachzuweisen [83, 126].

Aus der Betrachtung der von uns ausgewählten hormonellen "Stress-Indikatoren" lässt lediglich der Verlauf der ACTH-Werte auf eine Modulation der endokrinen Reaktion durch die intrathekale Analgetika-Gabe schließen. Ein Effekt des adjuvant applizierten Clonidins ist hierbei nicht erkennbar, wohingegen eine supprimierende Wirkung auf die ADH-Freisetzung möglicherweise auf Grund der geringen Größe der Untersuchungsgruppen keine statistische Signifikanz erreicht. Die Cortisol-Plasmaspiegel werden offenbar nicht durch das von uns gewählte subarachnoidale Schmerztherapieverfahren beeinflusst.

#### 4.6.7 Katecholamine

Adrenalin (A) und Noradrenalin (NA) sind endogene Neurotransmitter, die in den sympathischen Nervenendigungen (NA) und dem Nebennierenmark (A, NA) aus der Aminosäure L-Tyrosin über die Vorstufen Dopa und Dopamin zu (Nor-)Adrenalin synthetisiert, in Vesikeln gespeichert und durch neuronale Impulse in den Extrazellulärraum freigesetzt werden. Aus dem Nebennierenmark (NNM) gelangt das Adrenalin (in geringen Mengen auch Noradrenalin) in den Systemkreislauf und erreicht auf diesem Wege die Zielgewebe. Das Noradrenalin als Botenstoff der postganglionären sympathischen Nervenfasern vermittelt fast ausschließlich lokale Effekte an den Zielorganen. Dafür verantwortlich ist die schnelle Inaktivierung der Substanz durch aktive Wiederaufnahme, Speicherung und enzymatische Spaltung. Was letztlich noch als Überschuss in die Blutbahn gelangt, wird zusammen mit dem Adrenalin durch die hohe enzymatische Aktivität der Leber innerhalb weniger Kreislaufzeiten abgebaut. Unter Ruhebedingungen sind daher nur Spuren dieser beiden Hormone im Plasma nachzuweisen, die Plasmahalbwertszeiten werden mit zwei bis drei Minuten angegeben [1].

Während also die NA-Ausschüttung an den postganglionären sympathischen Nervenendigungen auf dezidierte Reize hin erfolgt, um definierte Effekte an den Zielorganen auszulösen (z.B. Kontraktion der Sphinkteren von Harnblase und Magen Darm Trakt), geschieht die Freisetzung von Adrenalin aus dem NNM im Rahmen einer unspezifischen Alarmreaktion zur Mobilisierung von Energiesubstraten (Lipolyse und Glykogenolyse) und kardialer Leistung für die Vorbereitung von "Flucht oder Angriff" [21]. Beide Katecholamine gelten als Mediatoren der akuten, immanenten Stressreaktion [1, 5, 15, 147, 163].

Die systemischen Katecholaminwirkungen werden über zellmembranständige Rezeptoren vermittelt, welche organspezifische Verteilungs- und Dichtemuster aufweisen, so dass die ungezielt ausgesandte humorale Botschaft in für die Zielorgane differenzierte Effekte transferiert wird. Über vorwiegend kardial lokalisierte  $\beta$ -1-Rezeptoren generiert Adrenalin eine Herzfrequenz- und Kontraktilitätssteigerung, wohingegen bronchiale  $\beta$ <sub>2</sub>-Rezeptoren eine bronchodilatatorische Wirkung vermitteln. Im höheren Dosisbereich bestimmt die durch Interaktion des Adrenalins mit peripheren alpha-1-Rezeptoren induzierte Vasokonstriktion das klinische Bild.

Noradrenalin entfaltet seine Wirkung vorrangig über alpha-1-Rezeptoren (Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur, Vasokonstriktion). Die simultane Aktivierung von präsynaptischen alpha-2-Rezeptoren führt zu einer negativen Rückkoppelung, mit konsekutiver Hemmung der lokalen NA-Freisetzung. Clonidin induziert als alpha-2-Rezeptor-Agonist ein derartiges negatives "feed back" und supprimiert die NA-Ausschüttung. In geringem Maße werden auch  $\beta$ -1- und  $\beta$ -2-Rezeptoren durch das Noradrenalin besetzt.

Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) mit ihren im Grunde genommen bioinkompatiblen Kunststoffoberflächen wird als einer der Hauptauslöser für die Aktivierung verschiedenster humoraler (Abwehr-)Systeme verantwortlich gemacht. Zusammen mit dem chirurgischen Trauma und Faktoren wie Ischämie-Reperfusion, Endotoxinämie, Hypotension, nicht-pulsatiler Blutfluss, Hypothermie und Hämodilution – um nur einige zu nennen – wirkt die HLM als "Stressor" über die eigentliche Operation hinaus. Postoperativ spielen weitere Komponenten wie Temperaturverschiebungen, das "shivering", Volumen- und Elektrolytimbalancen sowie Wach- und vor allem Schmerzsensationen eine wichtige Rolle in der Unterhaltung der Stressreaktion [46, 92, 133].

Ein Anstieg der Katecholaminspiegel ist intraoperativ häufig erst nach Initiierung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) zu verzeichnen. Ein Maximum wird ca. zwei bis vier Stunden postoperativ erreicht und häufig kehren die Spiegel (insbesondere des Noradrenalin) erst Tage später wieder in den Referenzbereich zurück [26, 46, 65, 133, 163]. Auch ohne den Einsatz der HLM, z. B. bei sogenannten "minimal-invasiven" koronarchirurgischen Eingriffen, kommt es zu einer massiven Katecholamin-Ausschüttung intra- und postoperativ, welche offenbar in ihrer Höhe in direkter Abhängigkeit zum Operationstrauma und dem gewählten Narkoseverfahren steht [65, 163].

In Übereinstimmung mit den erst genannten Arbeiten [26, 46, 133, 163] verzeichneten wir einen maximalen Anstieg der Plasmakatecholamin-Konzentrationen ca. drei Stunden postoperativ (MZP 3). Während die Adrenalin-Serumspiegel bis zum ersten postoperativen Morgen nahezu vollständig regredient waren, erreichten die Noradrenalin-Spiegel zu diesem Zeitpunkt ihren zweiten Höhepunkt, wenn auch auf deutlich niedrigerem Niveau. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich dabei nicht.

Somit hatte die Variation des Faktors Schmerztherapie in unserer Studie keine relevanten Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin – weder in der direkten postoperativen Phase (MZP 3 und 4, 3–6 Stunden postoperativ), noch ca. 20 Stunden später, am ersten Morgen nach der Operation. Die zu diesen Zeitpunkten gemessenen Schmerzintensitäten (VAS-Werte), welche im Weiteren noch gesondert diskutiert werden, waren bereits 3 Stunden nach Ende der Operation in den Verumgruppen signifikant geringer als in der Kontrollgruppe, ein Effekt der bis zum ersten postoperativen Morgen anhielt. Die Reduktion der subjektiven Schmerzwahrnehmung auf diesem Niveau geht jedoch nicht mit einer messbaren Verminderung der (nor)-adrenergen Stressantwort einher. Dieses mag damit zusammenhängen, dass die in der Kontrollgruppe protokollierten VAS-Werte (im Mittel unter 2,5) ohnehin schon als äußerst gering zu bezeichnen sind und von einer guten Analgesie zeugen [31], die durch die von uns gemessenen endokrinologischen Parameter vermutlich von einer qualitativ höherwertigeren nicht mehr zu differenzieren ist.

Ferner bleibt festzustellen, dass auch die sympatholytische Eigenschaft des intrathekal verabreichten Clonidins in der Studiendosierung von 50 µg nicht evident geworden ist und Auswirkungen auf die gemessenen Plasma-Katecholamine nicht beobachtet werden konnten.

Während es im Tierversuch Hinweise für eine Unterdrückung der adrenalen Stressantwort auf Schmerzreize nach intrathekalen Morphin-Gabe gibt [56], ließen sich diese Ergebnisse zumindest für das Morphin, auch hochdosiert (4 mg intrathekal), im klinischen Umfeld nicht in diesem Umfang bestätigen [26, 139]. Die Arbeitsgruppe um Chaney verzeichnete nur im Trend niedrigere Noradrenalin-Plasmaspiegel in der Hoch-Dosis-Morphin-Gruppe, während Hall et al. eine partielle Modulation der Cortisol- und Noradrenalin-Ausschüttung infolge der Morphin-Spinalanalgesie (1–1,5 mg) konstatierten [26, 71]. Sebel et al. fanden 1984 in einer ähnlichen Versuchsanordnung wie Chaney 1996 hingegen eine deutliche Suppression der Cortisol-Sekretion nach der Gabe von 4 mg Morphin intrathekal.

Die Plasmakatecholaminspiegel waren in der Verumgruppe dieser Untersuchung zwar tendenziell nicht jedoch signifikant vermindert [139].

Als Ursache für die mangelnde Blockade der Ausschüttung diverser Stresshormone, inklusive der Katecholamine, werden auch hier alternative Aktivierungspfade, initiiert z.B. durch Cytokine, die im Rahmen des chirurgischen Traumas und der extrakorporalen Zirkulation freigesetzt werden, diskutiert [71]. Bis dato konnte noch für kein Anästhesie-Verfahren der Nachweis geführt werden, dass es die perioperative Stressantwort vollständig auszuschalten in der Lage ist [26].

Dieses wäre nach heutigem Verständnis auch durchaus nicht wünschenswert. Die vollkommen "stressfreie Anästhesie“, wie von Kehlet 1979 postuliert, birgt wahrscheinlich ein ebenso großes Risikopotential in sich wie die vollkommen ungehemmte sympatho-adrenerge Reaktion auf Trauma und Schmerz [75]. Ein Beispiel dafür in der Anästhesiegeschichte gibt das Hypnotikum Etomidat, welches ein hervorragendes Medikament zur Narkoseinduktion bei schwerstkranken, hämodynamisch instabilen Patienten ist, jedoch als Langzeit-Sedativum in der Intensivtherapie zu einer deutlichen Übersterblichkeit führte. Als Ursache konnte die fast komplette Supprimierung der NNR-Funktion mit resultierendem Cortisol- und Aldosteron-Mangel identifiziert werden [162]. Auf der anderen Seite waren Versuche in den achtziger Jahren, mit einer hochdosierten Kortisontherapie in die inflammatorische Sepsiskaskade einzugreifen, ebenfalls nicht erfolgreich und führten auf Grund der immunsuppressiven Wirkung der Substanz zu höheren Infektionsraten [16]. Somit kann sowohl eine vollständige Supprimierung des "Stresshormones" Cortisol, wie auch die Therapie mit supraphysiologischen Dosierungen ungewollt negative Effekte auf den Behandlungsverlauf haben. Erst in den letzten Jahren erlebt die Therapie kritisch kranker Patienten im septischen Schock mit Cortisol eine Renaissance. Allerdings werden, ausgehend vom pathophysiologischen Modell einer relativen NNR-Insuffizienz, niedrige Cortisol-Dosierungen in Höhe des mutmaßlichen Bedarfes substituiert, welches bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten zur hämodynamischen Stabilisierung führt. Dem zugrunde liegt die enge Verzahnung und gegenseitige Abhängigkeit des Katecholamin- und Glukokortikoidsystems [16]. Weiterhin werden den Glukokortikoiden zunehmend auch "immun-balancierende" und "immun-stimulierende" Effekte zugeschrieben, die ein neues Licht auf diese Substanzklasse werfen.

Das Clonidin betreffend weisen zahlreiche experimentelle und klinische Studien auf den relevanten sympathikolytischen und kardiovaskulär protektiven Wirkmechanismus dieser Substanz hin.

Im Tierversuch an der Ratte inhibieren  $\alpha_2$ -Rezeptoragonisten wie Clonidin – subarachnoidal appliziert – die spontanen Aktionspotentiale des Locus caeruleus, der größten Ansammlung noradrenerger Zellen im ZNS [106]. Eine direkte Hemmung präganglionärer sympathischer Neurone durch Clonidin auf spinaler Ebene wurde 1981 von Guyenet nachgewiesen [69]. Diese und ähnliche Untersuchungen bilden die Eckpunkte im Mosaik des Wirkprinzips der alpha-2-Agonisten.

In verschiedenen klinischen Studien wurden sympatholytische Effekte einer oralen, transdermalen oder intravenösen Clonidin-Medikation untersucht. In der Mehrheit registrierten die Autoren verminderte Plasmaspiegel der gemessenen Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) und Cytokine (IL-6, IL-1 $\beta$ ) im Vergleich zu den Kontrollgruppen [38, 43, 51, 56, 74, 91]. Nicht so eindeutig waren die Ergebnisse in Bezug auf die Plasma-Cortisol- und -ACTH-Spiegel, die nach Clonidin-Applikation entweder unverändert [38, 89] oder reduziert vorgefunden wurden [43, 114]. Der alpha-2-Agonismus des Clonidins hemmt auf cerebraler und spinaler Ebene die auf- und absteigende sympathische Signalübertragung, so dass die Aktivierung des NNM auf diesem Wege abgeschwächt und die sekundäre Induktion der ACTH-Cortisol-Achse infolge der Katecholamin-Ausschüttung in gleichem Maße unterdrückt wird [69, 106].

Untersuchungen von Myles und Flacke bestätigen die Verminderung von tachykarden und hypertonen Episoden postoperativ bei Patienten, die mit Clonidin prämediziert wurden [51, 114]. Des Weiteren wird von einer geringeren Inzidenz des sogenannten "shivering", eines generalisierten Kältezitterns nach Allgemeinanästhesien, welches vermutlich Ausdruck der Normalisierung zentraler Temperaturregulationsmechanismen ist und mit z.T. erheblichen Herzfrequenz- und Blutdruckanstiegen infolge eines massiv gesteigerten Muskelstoffwechsels einhergeht, berichtet [51, 114]. Die Bedeutung dieses Phänomens liegt in dem hohen kardialen Ischämierisiko, dem die Patienten im Rahmen dieser extremen Kreislaufbelastung ausgesetzt sind. Dieser der Wiedererwärmung dienende hypermetabolische Status geht mit einem exzessiv erhöhtem Sauerstoffbedarf einher, der bisweilen durch das Angebot unter Raumluftbedingungen nicht gedeckt werden kann [51].

In einer weiteren Studie vergleichen Loick et al. das sympatholytische Potential einer thorakalen Periduralanästhesie unter Verwendung von Bupivacain und Sufentanyl (TEA) mit dem einer intravenösen Clonidin-Medikation bei herzchirurgischen Patienten. Zwar kommen die Verfasser zu dem Resümee, dass "die TEA (nicht aber intravenöses Clonidin) in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie ... einen positiven Effekt auf die perioperative Stress-Antwort und kardiale Ischämien" hat, jedoch weisen bei genauer Betrachtung die Resultate der Clonidin-Gruppe zumindest in die gleiche Richtung:

- Die Adrenalin-Plasmaspiegel bei Ankunft auf der Intensivstation waren einzig in der TEA-Gruppe signifikant vermindert. Die Werte der Clonidin-Gruppe heben sich ebenfalls klar – aber nicht signifikant – von denen der Kontrollgruppe ab und sind von der Größenordnung eher mit denen der TEA-Gruppe vergleichbar.
- Gleiches gilt für die Konzentrationen des Troponin T, einem Marker der myokardialen Ischämie. In der Analyse dieses Parameters setzen sich beide Verumgruppen (TEA und Clonidin) klar von der Kontrollgruppe ab.

Zwischen den Noradrenalin- und Cortisol-Werten der drei untersuchten Gruppen offenbarten sich keine signifikanten Unterschiede.

Ein überraschendes Ergebnis dieser Studie ist ferner, dass sich die Clonidin-Gruppe durch eine signifikant bessere Qualität der Schmerzausschaltung auszeichnet, sowohl gegenüber der Kontroll- als auch gegenüber der TEA-Gruppe! Dieses wird von den Autoren auf mögliche Schmerzsensationen im Bereich der Venenentnahmestelle am Bein, die von der thorakalen Periduralanästhesie nicht erreicht wird, zurückgeführt. Ein erhöhter intraoperativer Katecholaminbedarf in der Clonidin-Gruppe war statistisch nicht signifikant [102].

Man kann also konstatieren, dass die perioperative, intravenöse Clonidin-Medikation moderierende Einflüsse auf die postoperative Stressantwort (Adrenalinserumspiegel), die Entwicklung einer kardialen Ischämie (Troponin T) und die subjektive Schmerzwahrnehmung hat. Leider können wir diese These für die intrathekale Applikationsweise nicht durch unsere Studienergebnisse erhärten. Ob die oben erwähnten kardioprotektiven Effekte durch eine höhere als der in unserer Arbeit gewählten Dosierung des alpha-2-Agonisten zu erzielen sind, wäre Gegenstand weiterer klinischer Forschung.

#### 4.6.8 EKG-Veränderungen

ST-Streckenveränderungen gelten als eine der Säulen der Myokardinfarkt Diagnostik, wobei im Allgemeinen eine ST-Streckensenkung als elektrisches Äquivalent der myokardialen Innenschichtischämie und eine ST-Streckenhebung als Ausdruck einer transmuralen (schweren) Ischämie interpretiert wird [3]. Da dieses Kriterium für sich alleine aufgrund seiner mangelnden Spezifität und Sensitivität nicht hinreichend ist, gehört heute die Bestimmung der sogenannten "Herzenzyme", der Kreatinkinase (CK), des spezifischen Isoenzymes (CK-MB) und seit einigen Jahren auch des herzmuskeleigenen Proteins Troponin T im Patientenserum (neben weiteren typischen klinischen und elektrokardiographischen Zeichen) zur Standarddiagnostik des Herzinfarktes respektive seines Ausschlusses.

Die kontinuierliche ST-Streckenanalyse erfüllt in der vorliegenden Arbeit zwei Funktionen: Zum einen dient sie der Erkennung und Verifizierung des Ausschlusskriteriums Myokardinfarkt, zum anderen erlaubt uns die Quantifizierung der ischämischen Episoden Rückschlüsse auf die Qualität unserer analgetischen und sympatholytischen Therapie.

Ischämische Episoden sind im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation durchaus nicht selten. So beschreibt Smith 1991, dass von 50 koronarchirurgischen Patienten rund 10 % prä- und intraoperative Ischämien, definiert als EKG-ST-Streckenhebungen größer als 2 mm oder Senkungen kleiner als 1 mm über eine Minute, und fast 50 % postoperative ischämische Episoden entwickelten, wobei letztere gehäuft in den ersten 2 Stunden bis 2 Tagen nach dem Eingriff auftraten und überzufällig häufig mit einer Tachykardie vergesellschaftet waren [145]. Slogoff konnte 1985 als einer der Ersten den Zusammenhang zwischen prä- oder intraoperativer ST-Streckenveränderung und tatsächlicher myokardialer Infarzierung nachweisen. In einer Studie an über 1000 ACVB-Patienten wurden bei mehr als einem Drittel der Teilnehmer signifikante ST-Streckenveränderungen registriert, von denen wiederum ca. 7 % einen Infarkt erlitten, während bei den Patienten ohne EKG-Veränderungen lediglich in 2,5 % der Fälle ein Myokardinfarkt diagnostiziert werden konnte. Ein wichtiges Ergebnis war zudem die Beobachtung, dass der "Anästhesist mit der höchsten Tachykardie- und Ischämierate auch die meisten perioperativen Myokardinfarkte zu verzeichnen hatte" – ein deutliches Indiz für die Relevanz der Anästhesiequalität ("Anästhesist Nr. 7") und des Sympathikotonus (Tachykardie) in der Genese der Myokardischämie. Patienten-immanente Faktoren wie die linksventrikuläre Funktion, Schweregrad der KHK, Medikation u.ä. hatten keinen prädiktiven Wert in Bezug auf das Ereignis eines perioperativen Myokardinfarktes, ganz im Gegensatz zu der Dauer der Aortenklammzeit (Ischämiezeit), Qualität der



Anastomosen (nach Einschätzung des Operateurs) und der Qualität des perioperativen Managements, i.e. dem Vermeiden von Tachykardien und ST-Streckenveränderungen [144].

Zahlreiche klinische Arbeiten aus der Gruppe um Mangano unterstützen die These einer positiven Korrelation zwischen der perioperativen Ischämie und einer erhöhten kardialen Morbidität [32, 80, 84, 104, 145].

In einer Studie aus dem Jahre 1992 führte Mangano im Umkehrschluss den Nachweis, dass über eine intensivisierte postoperative Schmerztherapie die Ischämierate herzchirurgischer Patienten signifikant gesenkt werden konnte [105]. Diese Veröffentlichung war Anregung für eine Vielzahl von Untersuchungen mit dem Ziel, den Ausgang einer chirurgischen Therapie wie der ACVB-Operation durch die Modifikation des Anästhesie- und Analgesiekonzeptes positiv zu beeinflussen.

Die antianginösen Eigenschaften des Clonidins sind bereits seit den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts bekannt [24]. Stühmeyer et al. und Dorman et al. konnten anhand von EKG-ST-Streckenanalysen zeigen, dass Clonidin, in Form einer oralen Prämedikation verabreicht, die Rate perioperativer ischämischer Episoden signifikant verringert [37, 149].

In der im vorhergehenden Abschnitt erwähnten Arbeit von Loick erfahren diese Resultate eine eindrucksvolle Bestätigung: in der Analyse der relevanten ST-Streckenveränderungen der einzelnen Gruppen, definiert als ST-Hebung  $> 0,2$  mV respektive ST-Senkung  $\leq 0,1$  mV, kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass 70 % aller Patienten der Kontrollgruppe, 50 % der TEA-Gruppe, aber nur 40 % aller Patienten der Clonidin-Gruppe ischämietypische EKG-Veränderungen aufwiesen [102].

Auch wenn sich aus der vergleichenden Betrachtung der Anzahl der von signifikanten ST-Streckenveränderungen betroffenen Patienten unserer drei Gruppen kein statistisch valides Ergebnis ableiten lässt, ist es doch erwähnenswert, dass die Verumgruppen (mit 53 % in der Morphin und 44 % in der Morphin-Clonidin-Gruppe versus 75 % in der Kontrollgruppe) geringere Raten an auffälligen ST-Streckenveränderungen aufweisen. Dabei decken sich unsere Zahlen im Wesentlichen mit denen der Arbeitsgruppe um Loick [102].

Auf Grund der häufigen, nicht Ischämie bedingten EKG-Veränderungen nach ACVB-Operationen, die eine sichere Beurteilung bisweilen gar nicht zulassen [32, 80], sind statistische Auswertungen von ST-Stecken-Analysen nur mit äußerster Zurückhaltung zu interpretieren. Die echokardiographisch durchgeführte Bewertung von neu auftretenden Wandbewegungsstörungen ist zwar deutlich sensitiver, hat aber immer noch mit einer hohen

Rate an falsch positiven Befunden zu kämpfen [32]. Daher bleibt die Vorhersage, Identifizierung und prognostische Wertung der kardialen Ischämie im Umfeld einer Herzoperation ein diagnostisches Dilemma.

Unsere Beobachtung einer möglichen ischämieprotektiven Wirkung der Morphin- respektive der mit Clonidin supplementierten Morphin-Spinalanalgesie nach koronaren Bypassoperationen kann alleine auf Grund der geringen Größe der Untersuchungsgruppen nur ein Indiz für die Richtigkeit der kausalen Beziehung zwischen Schmerz, Sympathikus-Aktivierung und einer erhöhten kardialen Ischämierate sein.

Der einzige in unserer Untersuchung enzymatisch und elektrokardiographisch bestätigte, postoperative Myokardinfarkt führte zum Ausschluss eines Patienten der Morphin-Spinalanalgesie-Gruppe.

Bezüglich höhergradiger ventrikulärer Rhythmusstörungen war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen. Rund drei Viertel der Patienten jeder Gruppe hatten zumindest intermittierende Couplets, bei einem Drittel wurden gar selbstlimitierende, paroxysmale ventrikuläre Tachykardien registriert. Das Auftreten derartiger Reizleitungsstörungen im Gefolge einer Herzoperation wird im Allgemeinen auf die Reperfusion zuvor nicht oder mangelhaft durchbluteter Myokardareale sowie funktionelle Beeinträchtigungen durch die Operation selbst (Ischämie, Manipulation des Myokards) zurückgeführt und bedarf in der Regel keiner spezifischen Therapie. Ein Persistieren höhergradiger Rhythmusstörungen kann natürlich auch Ausdruck schwerster vorbestehender oder neu aufgetretener Schädigung des Herzmuskels sein und erfordert dann neben der symptomatischen Therapie auch eine weitere Diagnostik zur Abklärung möglicher zugrunde liegender Ursachen [164].

#### 4.6.9 VAS-Werte

Ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie sind die signifikant niedrigeren Schmerzscores nach Durchführung der neuraxialen Schmerztherapie im Vergleich zum sogenannten "Gold Standard" [165], i.e. der intensivierten postoperativen Schmerztherapie unter Anwendung des Prinzipes der Patienten-kontrollierten-Analgesie. Beide Verumgruppen zeigten sich hier in den ersten 24 Stunden der systemischen Opioid-Gabe via PCA-Spritzenpumpe in der Kontrollgruppe überlegen (VAS-Werte: 0,2 bis 0,9 in der Verum- vs. 1,1 bis 2,2 in der Kontrollgruppe). Nach ungefähr 24 Stunden, zeitgleich mit dem zu erwartenden Ausklingen der analgetischen Wirkung des Morphins, näherten sich die Schmerzscores aller drei Gruppen einander wieder an. Im Vergleich der Verumgruppen

untereinander wurde kein statistisch signifikanter Unterschied offenbar. Ein additiver analgetischer Effekt des subarachnoidal verabreichten Clonidins ist in der vorliegenden Untersuchung demnach nicht nachzuweisen.

Dieses deckt sich mit Ergebnissen einiger neuerer Arbeiten zu diesem Thema [57, 64, 108]. Gehling und Mitarbeiter berichten in einer klinischen Studie an 45 orthopädischen Patienten aus dem Jahre 2003, dass die Beimischung von 50 µg Clonidin zu niedrigdosiertem intrathekalem Morphin (0,1 mg) weder eine Wirkverlängerung noch eine qualitative Verbesserung der Analgesie zur Folge hatte, wohl aber zu einer signifikanten Zunahme von Nebenwirkungen wie Sedierung und Harnretention führte [57].

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Arbeitsgruppe um Grace 1995 mit einer ebenfalls in der Orthopädie angesiedelten Studie, die keine adjuvanten Effekte von intrathekal verabreichtem Clonidin (75µg) in Kombination mit Morphin (0,5 mg) verzeichnen konnte [64]. Auch zur Prämedikation peroral appliziertes Clonidin (3 µg/kg KG) vermag die analgetische Wirkung von intrathekalem Bupivacain (15 mg) und Morphin (5 µg/kg KG) nicht zu potenzieren [108]. Wie lassen sich dann aber die Resultate anderer Forschungsgruppen interpretieren, die einen Synergismus von intrathekalem Morphin und Clonidin thematisiert und bestätigt gefunden haben [43, 63, 85, 97, 110, 119, 120, 127, 141, 142, 143, 168]?

Allen letztgenannten Studien ist gemeinsam, dass einem analgetischen Clonidin-Effekt in keinem Falle eine Allgemeinanästhesie unter Verwendung von Opiaten vorausging. Eine Reihe o.g. Untersuchungen wurden tierexperimentell durchgeführt [43, 110, 119, 127, 168], andere kamen primär aus der Schmerztherapie [97, 141, 142] oder waren in der Schmerztherapie nach operativen Eingriffen unter Spinalanästhesie angesiedelt [63, 85, 143]. Eine mögliche Erklärung dieser recht widersprüchlichen Studienergebnisse mag in der nur mäßig ausgeprägten, kurz andauernden, sedierenden und analgetischen Wirkung des Clonidins liegen, die im Rahmen der originären Schmerztherapie, insbesondere bei vorbestehender Opioid-Toleranz, in vollem Ausmaße zur Geltung kommt, in den ersten Stunden nach einer Operation jedoch von der Nachwirkung einer balancierten Anästhesie förmlich überdeckt wird und folglich inapparent bleibt [49, 108].

Die analgetische Wirkung von Clonidin selbst dürfte unbestritten sein und ist für die intrathekale Gabe von Clonidin als Monosubstanz u.a. von Eisenach in einer Studie an Freiwilligen und von Filos mit zwei klinischen Studien nachvollziehbar dargelegt worden [44, 48, 49]. Dabei ist der intrathekale Applikationsweg auf Grund des vorzugsweise spinalen analgetischen Wirkmechanismus prädestiniert [44, 72, 124]. Eine orale Prämedikation mit

Clonidin ist im Hinblick auf eine beabsichtigte, präemptive Analgesie von eher fraglichem Nutzen [128, 108]. Nach intravenöser Gabe konnte ein Analgetika einsparender Effekt erst bei höheren Dosierungen (ab ca. 5 µg/kg KG) nachgewiesen werden [13, 102], während 50 µg und 150 µg bei gesunden Probanden keinen analgetischen Effekt hatten [44].

Die peridurale Gabe des alpha-2-Agonisten, ohne weiteres Adjuvans, ist offenbar in mit der systemischen Applikation vergleichbaren Dosierungen (4–8 µg/kg KG) ebenfalls effektiv in der postoperativen Schmerztherapie [36].

Bezüglich der Höhe der minimal wirksamen, intrathekalen Clonidin-Dosierung gibt es recht differierende Studienergebnisse. Während Filos 1994 [49] bei der Verwendung von Clonidin als Monoanalgetikum eine Wirkdauer von ca. 7 bis 14 Stunden nach Applikation von 150–450 µg subarachnoidal beschreibt, registriert Siddall [142] unter der Kombination von Morphin und Clonidin intrathekal bei Patienten mit chronischen Schmerzen nach spinalem Trauma bereits deutliche synergistische Effekte im Dosierungsbereich von 50 µg (Clonidin) und 750 µg (Morphin). Wird eine höhere Clonidin-Dosierung gewählt (> 50 µg), ist mit einer verstärkten Sedierung der Patienten zu rechnen [44], welches im Hinblick auf die Bemühungen um ein zeitgerechtes postoperatives Respirator-Weaning eher als kontraproduktiv anzusehen ist.

Da es bis zur klinischen Phase der vorliegenden Arbeit nach unserem Wissen keine andere Studie gab, die die intrathekale Kombination von Morphin und Clonidin zur präemptiven Analgesie nach herzchirurgischen Eingriffen untersucht hatte, haben wir uns bei der Wahl der Clonidin-Dosierung im unteren Bereich der bisher publizierten, in der Monotherapie effektiven, Dosis bewegt [44, 48, 49, 142]. Es bleibt zunächst Spekulation, ob eine höhere als die von uns gewählte Clonidin-Dosis zu anderen Ergebnissen geführt hätte. Eine mögliche Wirkverlängerung müsste gegen zu erwartende Nebenwirkungen wie Sedierung und Hypotonie abgewogen werden, auch wenn Untersuchungen an gesunden Probanden einen eher pressorischen Effekt bei höheren intrathekalen Clonidin Dosierungen (300–450 µg) nahe legen [49]. Die Harnretention spielt bei der in der Kardioanästhesie üblichen Anlage eines Harnblasenkatheters hingegen keine Rolle.

Insgesamt bewegen sich die mit Hilfe der visuellen bzw. verbalen Schmerzskala ermittelten Schmerzintensitäten zu fast allen Zeitpunkten in jeder der drei Studiengruppen auf einem sehr niedrigen Niveau, so dass wir davon ausgehen dürfen, alle Studienpatienten analgetisch suffizient versorgt zu haben. Die Frage, wie hierbei der statistisch signifikante Unterschied

von einem Punkt respektive 1 cm (von 10) auf der VAS-Skala, zwischen den Gruppen mit intrathekaler Schmerztherapie auf der einen Seite und der Kontrollgruppe auf der anderen Seite, klinisch eingeordnet werden kann, ist nur ansatzweise zu beantworten. Collins et al. veröffentlichten 1997 [31] eine Metaanalyse mit über 1000 eingeschlossenen Schmerz-Patienten, anhand der eine begriffliche Zuordnung der VAS-Scores vorgenommen wurde. 85 % der Patienten mit "mäßigen" Schmerzen wählten einen VAS-Wert von über 30 mm auf einer Skala von 0–100, mit einem mittleren Wert von 49 mm. Patienten mit "starken" Schmerzen lagen zu 85 % über 54 mm, wobei im Mittel 75 mm angewählt wurden. Somit liegen nur rund 25 mm zwischen zwei semantisch sehr unterschiedlichen Begriffen zur Beschreibung der Schmerzintensität. Die Arbeitsgruppe um Gallagher [55] bestätigte in einer prospektiven Studie "13 mm" (95 % Konfidenzintervall: 10–16 mm) als minimalen, klinisch signifikanten Unterschied bei der Schmerzmessung mittels VAS-Skalen. Ein Ergebnis, welches identisch ist mit dem der Arbeit von Todd et al. aus dem Jahre 1996 [153]. Eine Differenz von 10 mm in der vorliegenden Studie repräsentiert daher wohl nicht den Abstand zu einem gänzlich anderen Schmerzniveau. Sie entspricht jedoch der unteren Grenze des Vertrauensintervalls aus der Studie von Gallagher respektive Todd et al. – der kleinsten Untereinheit in der Messung der Schmerzintensität, die klinisch noch signifikant ist.

#### 4.6.10 Piritramidverbrauch und Latenz bis zum ersten Schmerzmittelbolus

Parallel zur Entwicklung der gemessenen Schmerzintensitäten war auch die Menge der über die PCA-Pumpe abgerufenen Piritramid-Boli in beiden Verumgruppen nach 24 Stunden signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Damit können die niedrigeren VAS-Werte der ersten 24 Stunden eindeutig der Spinalanalgesie zugeordnet werden. In den darauffolgenden 24 Stunden nivellierte sich dieser Unterschied, entsprechend der Dynamik des Wirkverlustes des intrathekalen Morphins [66, 116]. Der Vergleich zwischen der Morphin- und der mit Clonidin kombinierten Morphin-Spinalanalgesie lässt keinen signifikanten Gruppenunterschied erkennen, i.e. der Piritramid-Bedarf war in beiden Gruppen innerhalb des Beobachtungszeitraumes annähernd gleich, so dass hieraus kein opiatsparender bzw. additiver analgetischer Effekt des intrathekalen Clonidins ersichtlich wird.

Bei der Betrachtung der Latenzzeiten bis zum Abruf des ersten Schmerzmittel-Bolus offenbart sich ein uneinheitliches Bild. Während im Einklang mit den Ergebnissen der VAS-Werte und des Opioid-Bedarfes der "durchschnittliche", mit einer Morphin-Spinalanalgesie versehene Patient, nach ca. 23 Stunden das erste zusätzliche Schmerzmittel benötigte, war

dieses in der Kontrollgruppe bereits nach 12 Stunden der Fall – dieser Unterschied ist signifikant. Überraschenderweise wichen die Latenzzeiten der kombinierten Morphin-Clonidin-Gruppe mit im Mittel 15 Stunden deutlich von denen der Morphin-Gruppe ab und liegen eher auf Höhe derer der Kontrollgruppe. Somit unterscheidet sich die auf diese Weise ermittelte Wirkdauer der präemptiven Analgesie mit intrathekalem Morphin und adjuvanten Clonidin nicht signifikant von der Kontrollgruppe ohne präoperative Schmerztherapie. Dieses steht im Widerspruch zum ermittelten Piritramid-Bedarf und den registrierten VAS-Werten, die zwar nicht die bessere, aber doch eine ebenbürtige analgetische Qualität im Vergleich zur intrathekalen Morphin-Gruppe bestätigten. Eine Verkürzung der analgetischen Wirkdauer der Spinalanalgesie durch Beimischung des Clonidins erscheint demnach wenig wahrscheinlich, zumal es auch in der Literatur keine Hinweise auf einen derartigen Effekt gibt.

Letztendlich ist wohl die geringe Größe der Untersuchungsgruppen, die zufälligen Ereignissen ein zu großes Gewicht einräumt, für dieses unerwartete Ergebnis anzuschuldigen. Sicherlich ist der Parameter der Latenzzeit, charakterisiert durch den ersten Abruf eines Schmerzmittels auch vielfältigen Störeinflüssen ausgesetzt. Das betreuende ärztliche und pflegerische Personal war angehalten, bei deutlichen Schmerzáußerungen der Patienten einen Bolus auszulösen, falls jene selbst nicht in der Lage dazu wären – dieses lässt einen gewissen Interpretationsspielraum zu, insbesondere bei unruhigen Patienten. Zudem sind in der Morphin-Clonidin-Gruppe zwei Patienten vertreten, die keine postoperativen Analgetika benötigt hatten und die demzufolge mit einer Latenzzeit, die sich über den gesamten Beobachtungszeitraum (48 Stunden) bzw. gegen "unendlich" erstreckte, keinen Eingang in die Berechnung dieses Parameters fanden, so dass kurze Latenzen in dieser Gruppe möglicherweise überproportional gewichtet wurden.

#### 4.6.11 Nachbeatmung und maximaler postoperativer pCO<sub>2</sub>

Betrachtet man die durchschnittliche Nachbeatmungszeit unserer drei Gruppen, so fällt auf, dass in den Verumgruppen durchschnittlich eine Stunde länger nachbeatmet wurde. Diese Differenz, gleichwohl statistisch nicht signifikant, ist jedoch ein Indiz, sowohl für die profunde analgetische Wirkung, als auch für die sedierende, möglicherweise atemdepressive Nebenwirkung des subarachnoidal verabreichten Morphins respektive seiner Kombination mit Clonidin. Die Hinzunahme von Clonidin führte allerdings nicht zu einer Verlängerung der Nachbeatmungszeit gegenüber der Analgesie mit Morphin als Monosubstanz. Die im Trend höheren, maximalen pCO<sub>2</sub>-Werte in der Morphin-Clonidin-Gruppe erreichten mit  $p = 0,091$  keine statistische Signifikanz.

Inwieweit sich die präemptive Morphin-Clonidin-Spinalanalgesie unter diesem Aspekt sinnvoll in ein perioperatives "fast-track" Konzept eingliedern lässt, wird z.T. sehr kontrovers diskutiert. Während insbesondere in der Arbeitsgruppe um Chaney [27, 29] die Bilanz sowohl bezüglich der analgetischen Qualität als auch in Anbetracht einer verzögerten Extubation in 20 % der Fälle, die mit einer Morphin-Spinalanalgesie (10 µg/kg KG) versorgt wurden, eher zweifelhaft ausfällt: "The risks of using intrathecal morphine in patients undergoing cardiac surgery and early extubation may outweigh the potential benefits", kommen andere Forschungsgruppen zu einer völlig entgegengesetzten Bewertung: "significant postoperative analgesia without delaying tracheal extubation" [2], "significantly lower visual analog pain scores, reduced patient-controlled analgesic requirements, and greater satisfaction ..." [170] und " RITM technique (Remifentanyl und intrathekales Morphin) provided earlier tracheal extubation, decreased level of sedation, excellent analgesia, and improved spirometry ..." [17]. Demnach scheint auch die Morphin-Spinalanalgesie zweckmäßig in ein "fast track" Konzept, welches die frühe Extubation (innerhalb von 6–8 Stunden postoperativ) und baldige Verlegung auf eine "intermediate care" Station beinhaltet, integrierbar zu sein.

Die von uns beobachtete diskret verlängerte Nachbeatmungszeit ist statistisch wie auch klinisch ohne große Bedeutung. Konzeptionell verbleiben in der Regel alle kardiochirurgischen Patienten unserer Institution bis zum ersten postoperativen Morgen auf der Intensivstation, so dass eine intensivmedizinische Überwachung über 20 Stunden für den Großteil unserer Patienten gewährleistet ist. Ob längere Beatmungszeiten im einstelligen Stundenbereich einen eigenständigen, relevanten Risikofaktor bezüglich Morbidität oder Mortalität (z.B. durch Begünstigung einer Atemwegsinfektion) darstellen, kann zwar nicht ganz ausgeschlossen werden, allerdings weisen die z. Zt. verfügbaren Studien daraufhin, dass es erst ca. 48 Stunden nach der Initiierung einer Beatmung zu einer signifikanten Zunahme sogenannter Ventilator-assoziiierter-Pneumonien (VAP oder Beatmungspneumonien) kommt [11].

#### 4.6.12 Risikoabwägung

##### 4.6.12.1 *Spinalhämatom*

Eine der meistgefürchtesten Komplikationen im Gefolge der Durchführung einer Spinalanalgesie dürfte das Auftreten eines spinalen Hämatoms mit konsekutiver Kompression und dauerhafter Schädigung neuronalen Gewebes – im Extremfall die Querschnittslähmung – sein [28, 77].

### *Prävalenz*

Die Häufigkeit eines derartigen Ereignisses kann auf Grund seiner Seltenheit, fehlender systematischer Erhebungen und in Ermangelung einer Meldepflicht nur grob geschätzt werden. So wird das Auftreten eines epiduralen Hämatomes nach vorhergehender Spinalanästhesie unter niedrig dosierter Heparin-Thromboembolieprophylaxe mit einer Wahrscheinlichkeit von 1: 220.000 angenommen, wobei diese Zahl "das obere Ende des Vertrauensintervalles (95 %) darstellt", so dass das tatsächliche Risiko deutlich niedriger liegen könnte [59, 154].

Des Weiteren ist bekannt, dass spinale Hämatome auch spontan auftreten können. Schmidt und Nolte berichten 1992 in einem Literaturreview über drei Jahrzehnte allein von 326 spontanen spinalen Hämatomen, die in der Mehrzahl einzig mit einer antikoagulativen Therapie oder hereditären Gerinnungsstörung, ohne iatrogene Manipulation im Bereich der Lokalisation der späteren Einblutung, einhergingen. Dem stehen 67 "veröffentlichte" spinale Hämatome im gleichen Zeitraum infolge einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme gegenüber [137].

In den USA kam es zu einer Häufung spinaler epiduraler Hämatome nach Einführung der niedermolekularen Heparine zur Thromboembolieprophylaxe. 1998 gab daher die "Food and Drug Administration" eine entsprechende Warnung heraus – die Wahrscheinlichkeit eines epiduralen Hämatomes nach Spinalanästhesie unter niedermolekularen Heparinen wurde hierin mit 1: 40.800 angegeben, die nach Periduralanästhesie sogar um eine Zehnerpotenz höher (1: 3100). Zur Erklärung dieser in Europa nicht beobachteten Zunahme an Zwischenfällen wurde die höher gewählte Heparin-Dosierung und das Nichtbeachten von Zeitintervallen zwischen der rückenmarksnahen Punktion und der Heparin-Prophylaxe herangezogen [59].

In einer französischen prospektiven Erhebung aus dem Jahre 1999, die zum Ziel hatte, alle relevanten Regionalanästhesie bedingten Komplikationen von 487 Anästhesie-Abteilungen über 10 Monate zu registrieren, resultierte bei 35439 eingeschlossenen Spinalanästhesien kein epidurales Hämatom respektive kein "zentrales neurologisches Vorkommnis" [6]. Allerdings wurden 9 Herzstillstände und insgesamt 3 Todesfälle gemeldet!

Lee et al. veröffentlichten 2004 eine Analyse der zwischen 1980 und 1999 in den USA abgeschlossenen ärztlichen "Kunstfehlerprozesse" unter dem Aspekt der ursächlichen Beteiligung angewandter Regionalanästhesien [95]. In diesem Zeitraum von fast zwei Jahrzehnten kamen insgesamt 36 Fälle einer neuraxialen Schädigung infolge eines epiduralen Hämatomes zur abschließenden Verhandlung, wobei in 90 % ein dauerhaftes neurologisches



Defizit resultierte. Leider wird in dieser Untersuchung keine Differenzierung bezüglich der Art der neuraxialen Technik vorgenommen. Aus anderen retrospektiven Studien wissen wir, dass die Periduralnadel und ganz besonders der Periduralkatheter hinsichtlich der Ausbildung eines spinalen Hämatomes ein wesentlich höheres Risiko in sich birgt. Primär subarachnoidale Punktionstechniken waren nur in einem Viertel dieser von Vandermeulen et al. untersuchten Fälle verantwortlich für die Schädigung neuronalen Gewebes [157]. Wir können also nur mutmaßen, dass der Großteil der 36 von Lee et al. registrierten spinalen Hämatome aus den Jahren 1980–1999 wahrscheinlich durch epidurale Punktionstechniken und Katheter verursacht wurde, so dass hypothetisch nur alle 2 Jahre (ein Viertel von 36 Fällen = 9 Fälle über 20 Jahre  $\approx$  0,5 Fälle pro Jahr) ein durch eine primär subarachnoidale Technik verursachtes, spinale Hämatom in den USA zur Verhandlung käme – ein weiteres Indiz für die extrem niedrige Inzidenz dieses Ereignisses.

Im gleichen Zeitraum (1980–1999) wurde über die Folgen von 81 Asystolien in ursächlichem Zusammenhang mit einem neuraxialen Anästhesieverfahren gerichtlich geurteilt – 90 % davon hatten den Tod oder eine dauerhafte zerebrale Schädigung nach sich gezogen.

Die oben erwähnte Zunahme der neurologischen Komplikationen nach der Einführung niedermolekularer Heparine in den USA wird auf Grund der zu erwartenden Prozessdauer der einzelnen Fälle wohl erst in den nächsten Jahren in einer neu zu erstellenden "closed claims analysis" zu Buche schlagen.

Eine wesentlich beunruhigendere Sicht der Dinge wird in einer im Jahre 2004 erschienen retrospektiven Studie über neurologische Komplikationen nach zentralen neuraxialen Blockaden im Zeitraum von 1990–1999 in Schweden von Moen et al. vermittelt [112]. Die Befragung aller 85 schwedischer Anästhesie-Abteilungen (85 % Rücklauf) und parallele Auswertung behördlicher Daten des schwedischen Gesundheitssystems und verschiedener anderer Quellen zur Validierung und Verifizierung der freiwilligen Angaben ließ bemerkenswerte Rückschlüsse auf das Risiko des untersuchten Verfahrens zu:

- Die Komplikationsrate nach periduralen war 4- bis 5-mal höher als nach subarachnoidalen Techniken, bei einer angenommenen Gesamtanzahl von ca. 1.260.000 Spinalanästhesien und 250.000 Periduralanästhesien im betrachteten Jahrzehnt.
- Es wurden insgesamt 127 Fälle "schwerer" neurologischer Komplikationen dokumentiert. Bei 85 Patienten (67 %) persistierten die neurologischen Ausfälle.

- Bei 40 % der Abteilungen, die keine Komplikationen angegeben hatten, war dies eine nachweislich falsche Angabe!
- Insgesamt wurden 33 Fälle von Spinalhämatomen, davon 25 nach Periduralanästhesie (PDA), 7 nach Spinalanästhesie und 1 nach Spinalkatheter registriert. Damit berechnete sich das Risiko eines Spinalhämatomes nach subarachnoidaler Punktion mit 1: 160.000 und das nach PDA mit 1: 10.000. Die Spannweite des Risikos für die verschiedenen Patientengruppen im Rahmen einer periduralen Technik war allerdings enorm. Bei gesunden jungen Frauen mit geburtshilflicher Indikation ergab sich ein Risiko von 1: 200.000, während bei der PDA zur Anästhesie/Analgesie im Rahmen eines endoprothetischen Kniegelenkersatzes das Risiko (ebenfalls nur auf Frauen bezogen) auf 1: 3600 anstieg. Dies bestätigt die weiter oben diskutierten Zahlen aus den USA. Auch in Schweden fühlte man sich im letzten Jahrzehnt sicher bei der Anwendung neuraxialer Techniken unter einer Thromboseprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen. Dabei lag die Dosierung um ein Drittel (40 mg/die) niedriger als in den USA (2 x 30 mg/die). Leitlinien, die diesem erhöhten Risikopotential Rechnung trugen, wurden in Schweden erst im Jahre 2001 etabliert. Nach der Bereinigung der Fälle um diejenigen, die kausal auf sogenannte Risikofaktoren (Koagulopathie, pathologische Anatomie, Alter, schwierige Punktion) zurückzuführen sind, verblieben noch rund ein Drittel Spinalhämatome, die auf ein der Methode innewohnendes Restrisiko, welches durch ärztliche Sorgfalt nicht weiter reduziert werden kann, rückschließen lassen.
- In 70 % aller resultierenden Spinalhämatome war das Geschlecht des Patienten weiblich und im Falle einer vorangegangenen Spinalanästhesie, waren zu 100 % Frauen betroffen.
- Weiterhin erwähnenswert sind 32 dokumentierte Cauda-equina-Syndrome, 20 davon im Zusammenhang mit einem spinalen Verfahren. In der Mehrzahl (70 %) wurde das verwendete Lokalanästhetikum als Ursache identifiziert, in 30 % fand sich eine Spinalkanalstenose. Auf Grund der Pathophysiologie scheint diese Komplikation im Rahmen der Morphin-(Clonidin)-Spinalanalgesie nur von untergeordneter Bedeutung zu sein. Anders ist die Lage bei den aufgetretenen Meningitiden (in 24 von insgesamt 29 Fällen nach Spinalanästhesie), die eine mangelnde Asepsis vermuten lassen und glücklicherweise in ca. 92 % folgenlos ausheilten. Schließlich wurden noch 2 Fälle eines subduralen Hämatomes nach subarachnoidalen Verfahren verzeichnet.

Diese Zahlen bestätigen die von Tryba [154] referierte Inzidenz und unterstreichen die Annahme, dass die Komplikation eines epiduralen Hämatomes nach subarachnoidaler Punktion letztlich ein höchst seltenes Ereignis ist, welches z.B. von dem Risiko einer Asystolie unter oder nach subarachnoidaler Injektion von Lokalanästhetika um ein Mehrfaches übertroffen wird. Das Kuriosum, dass die absolute Anzahl publizierter spontaner spinaler Hämatome die, der durch eine zentrale Blockade verursachten, bei weitem übertrifft, ist ein weiteres Indiz für die Seltenheit eines derartigen Ereignisses und die Sicherheit des zu Grunde liegenden Verfahrens [137]. Überraschend ist jedoch das relativ hohe Risiko für bestimmte Patientengruppen (PDA bei weiblichen Patienten zum Kniegelenkersatz) in der Arbeit von Moen [112], welches als deutliches "cave" zu verstehen ist und einer eingehenderen Ursachenforschung bedarf. Dass nicht alle erfragten Angaben derartiger retrospektiver Studien den Tatsachen entsprechen und nur die wenigsten Komplikationen als Fallberichte Einzug in die medizinische Fachliteratur halten (17 von 127 Fällen bei Moen  $\approx$  13 %) oder zur Verhandlung kommen (2 von 33 Spinalhämatomen = 6 %) darf nicht weiter verwundern.

*Wie sicher ist die Spinalanalgesie bei ACVB-Operationen in Anbetracht der zu erwartenden Voll-Heparinisierung?*

Die aus zahlreichen Publikationen zusammengetragenen Fallzahlen [6, 28, 61, 70, 129, 152, 158] belegen die relative Sicherheit der subarachnoidalen und periduralen Punktion respektive Katheteranlage auch bei folgender Heparinisierung. Bis dato ist aus der Kardioanästhesie kein Fall eines spinalen Hämatomes bekannt geworden, obwohl dieses der Schmerztherapie dienende Verfahren in einer Umfrage aus dem Jahre 1994 unter Mitgliedern der "Society of Cardiovascular Anesthesiologists" von immerhin 130 (3,27 %) Kardioanästhesisten, hauptsächlich in den USA und Kanada, angewendet wurde. Alle 3974 Mitglieder waren angeschrieben worden. Von den 935 (24 %) Antwortenden praktizierten 892 (95 %) in der Kardioanästhesie, von denen wiederum gaben 68 (7,6 %) an, die Spinalanalgesie und 62 (7 %) die Periduralanalgesie zur postoperativen Schmerztherapie einzusetzen [61]. Lediglich ein Anästhesist berichtete in dieser Umfrage über seine Kenntnis von "2–3 neurologischen Komplikationen infolge einer Periduralanästhesie, durchgeführt von anderen Kollegen", ohne jedoch detaillierte Angaben zu machen, so dass eine Analyse und Bewertung dieser Information aus zweiter Hand nicht möglich war.

Zur Klärung der Frage nach der Höhe des Risikos einer neurologischen Komplikation bei der Anwendung der Morphin-Spinalanalgesie in der Herzchirurgie, kommen wir nicht umhin, zwei Arbeiten zu diskutieren, aus denen sich eine relativ hohe Komplikationsrate ableitet.

Ruff und Dougherty berichten 1981 von 7 spinalen Hämatomen (2 %) bei 342 diagnostischen Liquorpunktionen mit nachfolgender Heparinisierung. Ho et al. berechnen ein maximales Risiko von 1 zu 3600 (0,027 %) für ein spinales Hämatom im Gefolge einer subarachnoidalen Punktion vor einem kardiochirurgischen Eingriff [77, 136]. Angesichts derartiger hoher Komplikationsraten fiel es schwer, das Therapieregime der Morphin-Spinalanalgesie zu rechtfertigen, zumal es bewährte und möglicherweise risikoärmere Alternativen (PCA, NSAID) gibt.

Wie kommt es jedoch zu solchen Zahlen, die allerdings mittlerweile durch die Praxis widerlegt zu sein scheinen?

In der retrospektiven Studie von Ruff wurden 2 Gruppen von Patienten aus den Jahren 1970–1980 einander gegenübergestellt, die sich auf Grund einer neurologischen Symptomatik einer diagnostischen Lumbalpunktion (20 Gauge Nadel) unterziehen mussten und dann intravenös heparinisiert (n = 342) wurden oder keine Antikoagulation (n = 342) erhielten.

In der ersten antikoagulierten Gruppe wurde bei 7 Patienten ein Spinalhämatom diagnostiziert, welches in 5 Fällen zu einer Paraparese geführt hatte, die operativ bzw. interventionell mit gutem neurologischem Ergebnis behandelt werden konnte. Lediglich ein Patient, welcher eine Myelographie abgelehnt hatte, blieb paraparetisch und verstarb 3 Monate später.

In der zweiten Gruppe, die nicht intravenös heparinisiert wurde, trat kein einziger Fall einer Paraparese auf! Die Autoren benennen 3 wesentliche Risikofaktoren für das Auftreten eines spinalen Hämatomes:

1. alle Patienten die eine Paraparese entwickelten, erhielten in weniger als einer Stunde nach der diagnostischen Punktion intravenöses Heparin!
2. bei vier von diesen fünf Patienten war die subarachnoidale Punktion "traumatisch", d.h. blutig!
3. vier der später paraparetischen Patienten hatten in ihrer Vormedikation ASS (Azetylsalizylsäure), einen Thrombozytenaggregationshemmer, der den primären Gerinnungsablauf (Ausbildung eines Fibrin-Thrombozytenpfropfes) nachhaltig beeinträchtigen kann.

Die Relevanz dieser Risikofaktoren wurde in der retrospektiven Analyse der zwischen 1906–1994 publizierten spinalen Blutungskomplikationen von Vandermeulen, Van Aken und Vermeylen [157] noch einmal eindrucksvoll bestätigt. 61 Fälle fanden Eingang in diese Studie, 42 davon waren mit einer hereditären oder iatrogenen Gerinnungsstörung vergesellschaftet, in 25 % wurde von einer schwierigen oder blutigen, traumatischen Punktion berichtet, in 46 Fällen wurde eine epidurale Technik verwandt, eine einfache Spinalanästhesie jedoch nur in 15 von den insgesamt 61 Fällen. Sowohl Ruff als auch Vandermeulen werden mit ihren Arbeiten in einem Großteil der sich mit diesem Thema beschäftigenden Publikationen zitiert und ihre Ergebnisse haben bereits Einzug in die nationalen Leitlinien [59, 82] gehalten. So kann man spekulieren, dass diese Erkenntnisse die Komplikationsraten der letzten Jahrzehnte maßgeblich beeinflusst haben und die von Ruff und Dougherty beschriebenen Spinalhämatome in dieser Häufigkeit der Vergangenheit angehören.

Die Arbeit von Ho et al. aus dem Jahre 2000 näherte sich der Fragestellung aus dem statistischen Blickwinkel unter der Prämisse, dass bei einer Gesamtzahl von 10840 veröffentlichten Spinalanästhesien/-analgesien im Rahmen einer Herzoperation mit notwendiger Antikoagulation keine Spinalhämatome bekannt geworden waren [77]. Unter der Annahme einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und der Zuhilfenahme eines statistischen Modelles zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses, welches bisher noch nicht eingetreten ist (nach Hanley and Lippman-Hand), berechnete der Autor ein maximales Risiko von 1: 3610. Dies sei jedoch eine konservative Schätzung und die wirklichen Risiken könnten beträchtlich unter den o.g. liegen. In einer Risiko-Nutzen Abwägung gegen die durch das Verfahren eventuell reduzierte Rate an postoperativen Herzinfarkten (1: 1540 geschätzt) kam Ho zu dem Schluss, dass möglicherweise ein "hinreichend akzeptables Risiko/Nutzen Verhältnis" besteht, welches weitere Studien rechtfertigt.

Eine wirkliche Risikoeinschätzung erlaubt uns auch diese Berechnung nicht, da sie bei allem Anschein mathematisch-statistischer Genauigkeit letztlich nur ein hypothetisches Konstrukt auf dem Boden einer Reihe von Anwendungsbeobachtungen und kleinerer Studien ist.

Obwohl zahlreiche Arbeiten [6, 28, 61, 70, 96, 129, 152, 158] die tausendfachen nebenwirkungsarmen Anwendungen spinaler oder epiduraler Techniken auch bei nachfolgender therapeutischer Antikoagulation belegen und es z.T. bemerkenswerte Berichte über komplikationslose epidurale Katheter-Anlagen bei oral antikoagulierten Patienten in 1336 Fällen gibt [117, 160], ist es nicht möglich, hieraus die Ungefährlichkeit des Verfahrens

abzuleiten oder gar die intravenöse "Voll-Heparinisierung" als Risikofaktor zu negieren. Die größten Fallzahlen einer einzelnen Untersuchungsgruppe [129, 152] liegen mit 4000 respektive 10000 komplikationslosen Verläufen lediglich in einer Größenordnung, die vermuten lässt, dass wir wahrscheinlich keine Komplikationsrate größer als 1: 1000 oder nach Ho 1: 3610 zu erwarten haben. Eine größere Sicherheit oder gar Gewissheit erlauben diese Zahlen nicht, da davon auszugehen ist, dass negative Ereignisse und Komplikationen wie z.B. eine Paraplegie, die möglicherweise medikolegale Konsequenzen implizieren, nicht in dem gleichen Maße zur Publikation gelangen, wie das bei erfolgreichen Studien oder Fallberichten mit günstigem Ausgang zu erwarten ist.

In den Leitlinien der "American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine" (ASRA) wird das Risiko-Nutzen-Verhältnis der neuraxialen Analgesie im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffes unter voller Antikoagulation als "unklar" bezeichnet und eine Empfehlung daher nicht abgegeben [82].

In den aktuellen Leitlinien des Bundes Deutscher Anästhesisten (BDA) und der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) aus dem Jahre 2003 zum Thema "Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe" wird die "intraoperative Voll-Heparinisierung" ausdrücklich "nicht zwingend" als Kontraindikation für diese anästhesiologische Intervention gewertet [59].

Aus der Zusammenschau o.g. Studien und Leitlinien leitet sich unseres Erachtens auch bei zu erwartender intraoperativer Antikoagulation, unter Beachtung der Kontraindikationen, Einhaltung von Vorsichtsmaßnahmen und sorgfältigem perioperativen Monitoring, kein unbotmäßiges Risiko für die Spinalanalgesie ab, so dass wir der Auffassung sind, unseren Patienten diese schmerztherapeutische Option auch weiterhin guten Gewissens anbieten zu können.

Gleichwohl ist anzumerken, dass bisher auch in einer großen Metaanalyse mit 15 eingeschlossenen Studien und 1178 Patienten ein Vorteil der zentralen neuraxialen Analgesie gegenüber der herkömmlichen Schmerztherapie in Bezug auf "harte Ergebnisparameter" wie Myokardinfarkt und Tod für die Koronarchirurgie nicht nachgewiesen werden konnte [101].

#### *4.6.12.2 Atemdepression*

Eine andere schwerwiegende Nebenwirkung bei der Anwendung subarachnoidaler Opiode ist die Atemdepression – insbesondere eine möglicherweise verzögert auftretende, die in der vorliegenden Studie die Re-Intubation eines Patienten der Morphin-Clonidin-Gruppe notwendig machte; wobei es im Grunde genommen ungeklärt bleiben wird, welchem Opiat oder Adjuvans (dem zur Operation intravenös verabreichten Fentanyl, dem präoperativ

intrathekal applizierten Morphin oder dem Clonidin oder der Kombination aus allen drei Substanzen) die Rolle als Hauptverursacher zukommt.

Die Atemdepression nach intrathekaler Morphin-Applikation ist eine seltene, lebensbedrohliche, aber in der Regel einfach zu beherrschende Komplikation, deren maximale Ausprägung bei lumbaler Punktion dosisabhängig nach zwei bis acht Stunden zu erwarten ist und die bis zu 23 Stunden persistieren kann [34].

Die Inzidenz wird mit 1 % für eine behandlungspflichtige Atemdepression angegeben und liegt damit auf dem Niveau, welches für die anderen üblichen Opioid-Applikationswege (intramuskulär, subkutan, intravenös) beschrieben ist [22, 28, 103, 131].

Die bisweilen sehr unterschiedlichen Zahlenangaben (1 % bei Chaney 1997, 7 % bei Gustafsson 1982) [28, 68] für die Häufigkeit des Auftretens dieser Komplikation in der Literatur sind, und dieses gilt für alle Therapiemodalitäten, auf die mannigfaltigen Studienprotokolle, verwendeten Substanzen, Dosierungen, Monitoringverfahren, Patientencharakteristika und nicht zuletzt auch auf die differierenden Definitionen der respiratorischen Insuffizienz zurückzuführen [22, 90].

Dass auch der Goldstandard der postoperativen Schmerztherapie [132, 165], die PCA, nicht so risikoarm ist, wie man im Allgemeinen annehmen möchte, wird durch eine der wenigen prospektiven Studien zu diesem Thema unterstrichen: Stone et al. beobachteten 32 orthopädische Patienten, die, mit einer PCA-Pumpe und Pulsoxymetrie versorgt, in der ersten Nacht nach der Operation kontinuierlich mit Sauerstoff via Nasensonde supplementiert wurden, in der zweiten Nacht jedoch reine Raumluft atmeten. Während in der ersten Nacht lediglich 4 Patienten Episoden einer Sauerstoff-Desaturation mit einer Sauerstoffsättigung ( $\text{SpO}_2$ ) < 90 % zeigten und kein Wert unter 85 % lag, waren es in der zweiten Nacht 18 Patienten! 7 Patienten wiesen Sättigungen von < 80 % und 3 Patienten von < 70 % auf. Eine Patientin musste bei tiefer Zyanose und Bradypnoe vorübergehend beatmet werden [148]. Alle Patienten der o.g. Studie wiesen vor der Narkoseeinleitung eine  $\text{SpO}_2$  von  $\geq 97$  % auf und waren nach der ASA-Klassifikation zur Einschätzung des Patienten-seitigen Narkoserisikos in die Gruppen I–III eingeordnet (ASA I = "vollkommene Gesundheit", ASA III = "schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung") wobei von der Grunderkrankung "Polyarthritits" abgesehen keine weiteren schweren Erkrankungen vorlagen. Die PCA-Programmierung entsprach mit Bolusgrößen von 1–1,5 mg Morphin und "lock out" Zeiten von 6 Minuten durchaus dem Standard [18].

Letztendlich sind diese Hypoxämien, um die Autoren zu zitieren, "eine äußerst bemerkenswerte und beunruhigende Beobachtung", die unsere Sinne für die potentiell fatalen

Nebenwirkungen der Opiate auch bei der Anwendung einer scheinbar so sicheren Technik wie der PCA-Pumpe schärfen sollte und noch einmal vor Augen führt, dass wohl keine medizinische Therapie frei von unerwünschten, teilweise gefährlichen Wirkungen ist, welche vielfach möglicherweise nur deshalb nicht wahrgenommen werden, weil wir unsere Patienten dahingehend vielleicht nicht adäquat überwachen.

So berichtete Stamer et al. 2002, dass in deutschen Anästhesie-Abteilungen mit einem "akuten Schmerz-Dienst", dessen Hauptaufgabe die intensive Betreuung und Überwachung der analgetischen Therapie des betreffenden Hauses ist, 2–3-mal häufiger schwere Nebenwirkungen der PCA-Therapie, wie schwere Atemdepression oder Ileus, angegeben wurden, als in Kliniken ohne eine derartige Einrichtung. Ursächlich hierfür könnte u.a. die "bessere", i.e. intensivere Therapie mit einer entsprechend höheren Komplikationsrate, ein höherer Anteil schwerst kranker Patienten oder aber die standardisierte Erfassung und Dokumentation von Nebenwirkungen sein, welche eine solidere Basis für die Risikobewertung eines Verfahrens darstellen [146].

Die oben angeführte Arbeit von Stone et al. impliziert aber auch eine einfache Maßnahme zur Vorbeugung der potentiell bedrohlichen Hypoxämie unter einer adäquaten Opiat-Schmerztherapie: Die prophylaktische Sauerstoffgabe in Verbindung mit einer postoperativen 24-stündigen Überwachung mittels Pulsoxymetrie und hämodynamischem Basismonitoring (Blutdruck und Herzfrequenz) erscheint ausreichend, um einer derartigen, opiatbedingten Atemdepression wirksam entgegen treten zu können [10, 20].

#### *4.6.12.3 Weitere Nebenwirkungen*

Als weitere Nebenwirkungen registrierten wir eine behandlungspflichtige Übelkeit und Erbrechen bei insgesamt 3 Patienten der Verumgruppen, ohne dass sich hieraus eine signifikante Häufung ableiten ließe, sowie eine übermäßige Sedierung bei 2 Patienten der Kontrollgruppe im Rahmen des Gebrauches der PCA-Pumpe. Diese limitierte sich jedoch selbst und erforderte keine Veränderung der PCA-Programmierung.

Postpunktionelle Kopfschmerzen, Harnverhalt (Blasendauerkatheter!) und auch Pruritus infolge der neuraxialen Opiatapplikation beobachteten wir nicht, obwohl diese bei einem größeren Patientenkollektiv mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten gewesen wären. Fälle von schwerem, quälendem Juckreiz treten bei ungefähr 1 % aller Patienten auf [25]. Verantwortlich hierfür ist die Opiat-Interaktion mit einem im Bereich der Medulla oblongata vermuteten "Juckzentrum". Der Pruritus tritt in der Regel mit einer Latenz von wenigen Stunden nach der Applikation auf, so dass man annehmen kann, dass die Mehrzahl unserer Patienten diese Nebenwirkung, wie auch die Übelkeit, einfach verschliefen. Wir hielten es für



legitim, unsere Studienpatienten nicht nach dem Vorhandensein von Juckreiz zu befragen, da wir einerseits nicht das "in sich Hineinhorchen" der Patienten, i.e. die Autosuggestion und damit falsch positive Ergebnisse, fördern wollten und andererseits davon ausgingen, dass uns ein beeinträchtigender Juckreiz nicht entgangen respektive vom Patienten berichtet worden wäre.

Weiterhin konnten wir bei unseren Patienten seit der Etablierung der Morphin-Spinalanalgesie (Von 1999 bis Ende August 2005 führten wir rund 4930 Morphin-Spinalanalgesien durch) noch keinen einzigen Fall eines relevanten postpunktionellen Kopfschmerzes beobachten. Es ist allerdings ein Gemeinplatz, dass dieses Problem in der fortgeschrittenen Altersgruppe unserer Patienten (60–70 Jahre) eher eine Seltenheit darstellt.

## **5 Fazit**

In der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass die Morphin- und die kombinierte Morphin-Clonidin-Spinalanalgesie gleichwertige, schmerztherapeutische Verfahren im Rahmen einer koronaren Bypassoperation darstellen, welche einer Patienten-kontrollierten-Analgesie unter Verwendung des Opioides Piritramid qualitativ überlegen sind.

Die adjuvante, intrathekale Applikation des alpha-2-Agonisten Clonidin, in der von uns gewählten Dosierung, hatte keinen nachweisbaren Effekt auf die Güte und Dauer der analgetischen Wirkung, sowie auch keine signifikante Auswirkung auf die Inkretion der untersuchten Stresshormone und Plasma-Katecholamine.

Auffällig in dieser Gruppe war der erhöhte intraoperative Bedarf an exogenen Katecholaminen, der auf die antihypertensive Eigenschaft des Clonidins zurückgeführt werden muss, so dass die Bilanz der Supplementierung einer Morphin-Spinalanalgesie mit Clonidin in dieser Form letztlich negativ ausfällt. Ob dieses Ergebnis bei einer deutlich höheren Dosierung des alpha-2-Agonisten revidiert werden müsste, bleibt der Abklärung durch weitere Studien vorbehalten.

## 6 Zusammenfassung

Als eine der Ersten führten die Arbeitsgruppen von Anand und Mangano den klinischen Nachweis der Kausalität zwischen perioperativer Stressreaktion und Mortalität, sowie der Möglichkeit der Protektion vor einem der Hauptrisikofaktoren der postoperativen Morbidität, i.e. der myokardialen Ischämie, durch eine intensivierte Analgesie, im Sinne einer Stressabschirmung. Seitdem ist die Modulation der postoperativen Stressantwort in den Focus anästhesiologischer Bemühungen um die bestmögliche perioperative Versorgung des Patienten gerückt.

Ein hervorragendes Ziel und Qualitätskriterium einer guten Schmerztherapie ist folgerichtig neben der suffizienten Schmerzreduktion auch die Eindämmung der überschießenden, körpereigenen Reaktion (Sympathikotonus, Inflammation) auf das operative Trauma. Die vorliegende Studie vergleicht bei insgesamt 48 koronarchirurgischen Patienten drei verschiedene Schmerztherapieschemata im Hinblick auf ihren analgetischen Wirkungsgrad und ihre Fähigkeit zur Unterdrückung der hormonellen Stressreaktion. Untersucht wurden die Morphin-Spinalanalgesie, die kombinierte Morphin-Clonidin-Spinalanalgesie, sowie die Patienten-kontrollierte-intravenöse-Analgesie unter Verwendung des Opioides Piritramid, welche als sogenannter "Gold Standard" der konventionellen, intravenösen Schmerztherapie im Sinne einer Kontrollgruppe genutzt wurde.

Die biometrischen Daten der 3 untersuchten Patientengruppen zeigten keine Ungleichgewichte, wie auch die operativen Eckdaten annähernd gleich verteilt waren. Auffällig war die höhere Dosierung von Midazolam und Fentanyl zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung in der Morphin-Spinalanalgesie-Gruppe, die mit  $p = 0,04$  und  $p = 0,08$  ein grenzwertig signifikantes Niveau erreichte. Eine Auswirkung dieser höheren Narkosemittelgabe könnte sich möglicherweise in der deutlich längeren Latenzzeit (mit 1397 Minuten fast doppelt so lang wie die durchschnittlich 728 Minuten in der Kontrollgruppe) bis zum ersten Abruf eines Schmerzmittelbolus in dieser Gruppe niedergeschlagen haben. Alle weiteren abhängigen Parameter (Sedierungs-Scores, Nachbeatmungszeit, VAS-Werte, postoperativer Opioid-Bedarf, Hormone) ließen keinen Rückschluss auf durch übermäßige Hypnose oder Analgesie bedingte Effekte in der Morphin-Spinalanalgesie-Gruppe zu. Bei der Betrachtung der als Stressindikatoren gemessenen Katecholamin- und Hormonspiegel (Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Cortisol und ADH) deuteten einzig die im Vergleich zu den Verumgruppen signifikant erhöhten ACTH-Werte der Kontrollgruppe zu den

Messzeitpunkten 3 und 4 (3 und 6 Stunden postoperativ) auf eine Modulation der endogenen Stressantwort durch die Morphin- respektive Morphin-Clonidin-Spinalanalgesie hin.

Ein zusätzlicher Clonidin-Effekt, zum Beispiel im Sinne einer zentralen Sympathikolyse, wurde nicht erkennbar – lediglich der gesteigerte intraoperative Katecholaminbedarf wies auf eine relevante alpha-2-agonistische Wirkung hin. Die Rate postoperativ zu behandelnder Hypertonien war in dieser Gruppe entsprechend geringer, die Unterschiede zu den anderen beiden Gruppen jedoch nicht signifikant.

Die mit Hilfe der Visuellen-Analog-Skala ermittelten subjektiven Schmerzwerte lagen in beiden Spinalanalgesie-Gruppen bis zum ersten postoperativen Morgen (MZP: 1–4) deutlich unter denen der Kontrollgruppe. Mit dem Wirkverlust der Morphin-Spinalanalgesie konvergierten die Schmerzangaben aller 3 Untersuchungsgruppen im Verlauf des ersten Tages nach der Operation. Die Entwicklung des Piritramid-Verbrauches der 3 Gruppen verlief analog zur Intensität der registrierten Schmerzen, i.e. in beiden Gruppen, die eine subarachnoidale, analgetische Medikation erhalten hatten, war in den ersten 24 postoperativen Stunden nur ein äußerst geringer Opioid-Bedarf (3,8 und 4,4 mg versus 13,8 mg in der Kontrollgruppe) zu verzeichnen, der erst am Folgetag das höhere Niveau der Kontrollgruppe erreichte.

Die Verumgruppen zeigten sich damit in punkto Schmerzausschaltung der Patienten-kontrollierten-Analgesie mit dem Opioid Piritramid während der ersten rund 24 Stunden überlegen. Ein additiver Clonidin-Effekt war allerdings auch hier nicht feststellbar – weder in Bezug auf die Analgesie-Qualität (VAS-Werte) noch auf deren Dauer.

Die in den Verumgruppen registrierte um etwa 1 Stunde längere Nachbeatmungszeit erlangte keine statistische Signifikanz und war klinisch wahrscheinlich ohne Relevanz, zumal die in den Gruppen ermittelten Sedierungs-Scores fast deckungsgleich verliefen. Allerdings musste ein Patient der Morphin-Clonidin-Gruppe reintubiert werden. Ein anderer Patient aus der Morphin-Gruppe wurde auf Grund eines postoperativen Myokardinfarktes mit begleitender Verwirrtheit von der Studie ausgeschlossen.

Die Morphin-Spinalanalgesie ist eine äußerst effektive Methode der präemptiven Schmerztherapie im Rahmen einer koronaren Bypassoperation, die dem Goldstandard, der Patienten-kontrollierten-Analgesie mit einem intravenösen Opioid, qualitativ überlegen ist. Eine Kombination des intrathekalen Morphin mit niedrig-dosiertem intrathekalem Clonidin bietet im Kontext dieser Studie weder im Hinblick auf die Analgesiequalität, noch in Bezug auf eine Modulation der hormonellen Stressantwort Vorteile.

Eine abschließende Risikobewertung der spinalen Analgesie bei zu erwartender intraoperativer "Voll-Heparinisierung" steht weiterhin aus. Es bleibt die (tröstliche) oft bemühte Feststellung, dass in der Kardioanästhesie, bei grob-geschätzt zehntausendfacher Anwendung, bis dato von keiner schwerwiegenden neurologischen Komplikation im Zusammenhang mit zentralen neuraxialen Analgesie-Techniken berichtet worden ist. Dies ist bei aller Limitation eines Meldesystems, welches auf selektierten wissenschaftlichen Publikationen basiert, dennoch ein wichtiges Indiz für die Richtigkeit der These, dass dieses Verfahren mit einem nur geringen, vertretbarem Risiko in einer Größenordnung, die auch anderen Therapien innewohnt, behaftet ist.

## **7 Summary**

The first to prove the connection between perioperative stress reaction and mortality and the possible protection against one of the main risk factors of postoperative morbidity, i.e. myocardial ischemia, by providing intense analgesia to prevent stress, were Mangano et al. and Anand et al.. Since then, the modulation of postoperative stress reaction has come into focus as a major goal in anesthesiological practice.

In addition to sufficient pain reduction, the primary concern and criterion of quality of good pain therapy is the attenuation of an excessive inflammatory, sympathicotonic reaction of the body due to surgical trauma.

In this study we compare three different pain therapy schemes applied to 48 CABG patients with regard to their ability to provide sufficient pain relief and to mitigate the hormonal stress reaction: a spinal analgesia with morphine, a combination of intrathecal morphine and clonidine and a patient controlled intravenous analgesia using the opioid piritramide. The latter served as a control group representing the "gold standard" of i.v. pain therapy.

The biometrical data of the three study groups was equally distributed, as well as the surgical parameters, such as the duration of the surgical procedure, blood loss etc.. It was noticeable that the dosage of midazolam and fentanyl during anesthesia in the spinal morphine analgesia group was higher than in the other groups with a p-value of 0,04 and 0,08 respectively. As a possible consequence we observed a longer period of time (an average of 1397 minutes in the spinal morphine versus 728 minutes in the control group) before the first bolus of an analgesic was required. None of the other dependent parameters (sedation scores, duration of mechanical ventilation, pain scores, postoperative opioid doses, stress hormones) showed any effects of an overly deep anesthesia in the spinal morphine group.

Looking at the measured plasma catecholamine and hormone levels (epinephrine, nor-epinephrine, ACTH, cortisol and ADH), only the elevated ACTH values in the control group (3 and 6 hours postoperative) indicated a modulation of the endogenous stress response due to the analgesia with intrathecal morphine, respectively the combination of intrathecal morphine and clonidine.

An additional clonidine effect, such as a central sympathicolysis, was not detectable – merely the higher intraoperative dosage of catecholamines indicated a relevant alpha-2-agonistic impact. Accordingly, the rate of hypertonia in this group was lower, although the differences in comparison with the two other groups were statistically not significant.

The pain scores, obtained with a visual analogue scale, were found in both spinal analgesia groups to be considerably lower by the first postoperative morning than those within the

control group. With the loss of effect of the intrathecal morphine and clonidine, the pain intensities of all 3 study groups converged to the same level one day after the operation. The piritramide usage in the different groups developed analogue to the registered pain scores, i.e. those patients who had received intrathecal analgesic medication required a very small amount of opioid within the first 24 hours after the operation (3,8 and 4,4 mg vs. 13,8 mg in the control group). After those 24 hours no further difference in the opioid dosage between the different analgesia regiments could be detected.

Therefore, regarding the quality of pain relief, the verum groups (intrathecal morphine or intrathecal morphine combined with clonidine) proved to be superior to the patient controlled analgesia with piritramide in the first 24 hours after the operation. An additional clonidine effect could not be seen – neither with regard to the quality nor to the duration of the achieved pain relief.

The fact that patients in the verum groups stayed intubated on average one hour longer was statistically not significant and probably irrelevant, since the sedation scores in all three groups were nearly congruent over the time period in question. Nonetheless, one patient from the intrathecal morphine-clonidine group had to be reintubated. Another patient that had received intrathecal morphine had to be excluded from the study due to acute postoperative myocardial infarction and disorientation.

Analgesia with intrathecal morphine is a very effective technique of pre-emptive pain therapy in patients undergoing surgery for coronary artery bypass grafting. Its quality proved to be superior to that of the "gold standard" therapy with patient controlled analgesia using an intravenous opioid. In the context of this study, the combination of intrathecal morphine with low dose intrathecal clonidine did not offer any advantages or additional effects either with regard to quality of analgesia or with regard to the modulation of the post surgical stress response.

A final risk assessment of spinal analgesia in expectation of intraoperative heparinisation still has to be made. The often quoted fact that up until today there is no published evidence of a severe neurological complication in connection with intrathecal analgesia in cardiac anesthesia, and its uneventful application, which has been documented approximately ten thousand times, is somewhat comforting. This is an important indicator of the accuracy of the thesis that this analgesic regiment is associated with a low, justifiable risk in a dimension equivalent to that of other pain therapy strategies.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Adams HA, Hempelmann G:  
Die endokrine Streßreaktion in Anästhesie und Chirurgie – Ursprung und Bedeutung.  
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 26(6): 294-305, 1991
2. Alhashemi JA, Sharpe MD, Harris CL, Sherman V, Boyd D:  
Effect of subarachnoid morphine administration on extubation time after coronary artery  
bypass graft surgery.  
J Cardiothorac Vasc Anesth. 14(6): 639-44, 2000
3. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP:  
Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of  
Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of  
myocardial infarction.  
J Am Coll Cardiol. 36(3): 959-69, 2000
4. Amano J, Suzuki A, Sunamori M:  
Antidiuretic hormone and cardiovascular responses during and after coronary artery  
bypass surgery.  
Thorac Cardiovasc Surg. 41(5): 297-300, 1993
5. Anand KJ, Hansen DD, Hickey PR:  
Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery.  
Anesthesiology 73(4): 661-70, 1990
6. Auroy Y et al.:  
Major complications of regional anesthesia in France.  
Anesthesiology 97(5): 1274-80, 2002
7. Averbuch M, Katzper M:  
Assessment of visual analog versus categorical scale for measurement of osteoarthritis  
pain.  
J Clin Pharmacol. 44(4): 368-72, 2004
8. Bailey PL et al.:  
Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine, in humans.  
Anesthesiology 74 : 43-8, 1991
9. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG et al.:  
Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers.  
Anesthesiology 79: 49-59, 1993
10. Bailey PL et al.:  
Effects of intrathecal morphine on the ventilatory response to hypoxia.  
N Engl J Med. 343(17): 1228-1234, 2000
11. Bauer TT, Ferrer R, Angrill J, Schultze-Werninghaus G, Torres A:  
Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, and microbiology.  
Semin Respir Infect. 15(4): 272-9, 2000
12. Behar M, Orr IA, Dundee JW:  
Central action of spinal opiates.  
Anesthesiology 55: 334, 1981
13. Bernard JM, Hammermill J-L, Passuti N, Pinaud M:  
Postoperative analgesia by intravenous clonidine.  
Anesthesiology 75(4): 577-582, 1991
14. Berthier F, Potel G, Leconte P, Touze MD, Baron D:  
Comparative study of methods of measuring acute pain intensity in an ED.  
Am J Emerg Med. 16(2): 132-6, 1998



15. von Bormann B, Sturm G, Kling D, Scheld HH, Boldt J, Hempelmann G:  
Significance of endocrine parameters of stress.  
*Anaesthesist* 34(6): 280-6, 1985
16. Bornstein SR, Briegel J:  
A new role for glucocorticoids in septic shock: balancing the immune response.  
*Am J Respir Crit Care Med.* 167(4): 485-6, 2003
17. Bowler I, Djaiani G, Abel R, Pugh S, Dunne J, Hall J:  
A combination of intrathecal morphine and remifentanyl anesthesia for fast-track cardiac anesthesia and surgery.  
*J Cardiothorac Vasc Anesth.* 16(6): 709-14, 2002
18. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M:  
Emetic effects of morphine and piritramide.  
*Br J Anaesth.* 91(2): 218-23, 2003
19. Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, Nielsen CH:  
Rostral spread of epidural morphine.  
*Anesthesiology* 56(6): 431-6, 1982
20. Camporesi EM, Nielsen CH, Bromage PR et al.:  
Ventilatory CO<sub>2</sub> sensitivity after intravenous and epidural morphine in volunteers.  
*Anesth Analg* 62: 633, 1983
21. Cannon WB, de la Paz D:  
Emotional stimulation of adrenal secretion.  
*Am. J. Physiol.* 27: 64-70, 1911
22. Cashman JN, Dolin SJ:  
Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data.  
*Br J Anaesth.* 93(2): 212-23, 2004
23. Castro MI, Eisenach JC:  
Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal and epidural clonidine in sheep.  
*Anesthesiology* 71: 418-25, 1989
24. Ceremuzynski L, Zaleska T, Lada W, Zalewski A:  
Clonidine effect in chronic angina pectoris. Double-blind, crossover trial on 60 patients.  
*Eur J Cardiol.* 10(6): 415-27, 1979
25. Chaney MA:  
Side effects of intrathecal and epidural opioids.  
*Can J Anaesth* 42: 891-903, 1995
26. Chaney MA et al.:  
Large-dose intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting.  
*Anesth Analg.* 83(2): 215-22, 1996
27. Chaney MA et al.:  
Intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting and early extubation.  
*Anesth Analg.* 84(2): 241-8, 1997
28. Chaney MA:  
Intrathecal und epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery.  
*Anesth Analg.* 84(6): 1211-21, 1997
29. Chaney MA et al.:  
Intrathecal morphine for coronary artery bypass graft procedure and early extubation revisited.  
*J Cardiothorac Vasc Anesth.* 13(5): 574-578, 1999

30. Cheng D:  
Anesthetic techniques and early extubation: does it matter?  
J Cardiothorac Vasc Anesth. 14(6): 627-30, 2000
31. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ:  
The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres?  
Pain 72: 95-7, 1997
32. Comunale ME et al.:  
The concordance of intraoperative left ventricular wall-motion abnormalities and electrocardiographic S-T segment changes: association with outcome after coronary revascularization.  
Anesthesiology 88: 945-54, 1998
33. Coombs DW, Saunders RL, Lachance D:  
Intrathecal morphine tolerance: Use of intrathecal clonidine, DADLE, and intraventricular morphine.  
Anesthesiology 62: 358-363, 1985
34. Cousins MJ, Mather LE:  
Intrathecal and epidural administration of opioids.  
Anesthesiology 61: 276-310, 1984
35. Dajczman E, Gordon A, Kreisman H, Wolkove N:  
Long-term postthoracotomy pain.  
Chest 99(2): 270-4, 1991
36. De Kock M, Wiederkehr P, Laghmiche A, Scholtes JL:  
Epidural clonidine used as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery: A dose-response study.  
Anesthesiology 86(2): 285-92, 1997
37. Dorman BH, Zucker JR, Verrier ED, Gartman DM, Slachman FN:  
Clonidine improves perioperative myocardial ischemia, reduces anesthetic requirement, and alters hemodynamic parameters in patients undergoing coronary artery bypass surgery.  
J Cardiothorac Vasc Anesth. 7(4): 383-95, 1993
38. Dorman T, Clarkson K, Rosenfeld BA, Shanholtz C, Lipsett PA, Breslow MJ:  
Effects of clonidine on prolonged postoperative sympathetic response.  
Crit Care Med. 25(7): 1147-52, 1997
39. Dougherty PM, Staats PS:  
Intrathecal drug therapy for chronic pain.  
Anesthesiology 91: 1891-918, 1999
40. Duffo F, Conklin D, Li X, Eisenach JC:  
Spinal adrenergic and cholinergic receptor interactions activated by clonidine in postincisional pain.  
Anesthesiology 98(5): 1237-42, 2003
41. Eisenach JC, Dewan DM, Rose JC, Angelo JM:  
Epidural clonidine produces antinociception, but no hypotension in sheep.  
Anesthesiology 66: 496, 1987
42. Eisenach JC, Tong CY:  
Site of hemodynamic effects of intrathecal alpha-2-adrenergic agonists.  
Anesthesiology 74(4): 766-71, 1991
43. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W:  
 $\alpha$ 2-adrenergic agonists for regional anesthesia.  
Anesthesiology 85: 655-74, 1996

44. Eisenach JC, Hood DD, Curry R:  
Intrathecal, but not intravenous, clonidine reduces experimental thermal or capsaicin-induced pain and hyperalgesia in normal volunteers.  
*Anesth Analg.* 87(3): 591-6, 1998
45. Eisenach JC, Hood DD, Curry R, Shafer SL:  
Cephalad movement of morphine and fentanyl in humans after intrathecal injection.  
*Anesthesiology* 99(1): 166-173, 2003
46. Engelman RM, Haag B, Lemeshow S, Angelo A, Rousou JH:  
Mechanism of plasma catecholamine increases during coronary artery bypass and valve procedures.  
*J Thorac Cardiovasc Surg.* 86(4): 608-15, 1983
47. Farmer R, Pierce C:  
Plasma cortisol determination: radioimmunoassay and competitive protein binding compared.  
*Clinical Chemistry* 20: 411, 1974
48. Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V:  
Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section.  
*Anesthesiology* 77(2): 267-74, 1992
49. Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V:  
Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans: A dose response study.  
*Anesthesiology* 83(3): 591-601, 1994
50. Fitzpatrick GJ, Moriaty DC:  
Intrathecal morphine in the management of pain following cardiac surgery. A comparison with morphine i.v..  
*Br J Anaesth.* 60: 639-44, 1988
51. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, et al.:  
Reduced narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery.  
*Anesthesiology* 67: 11-9, 1987
52. Foster L, Dunn R:  
Single-antibody technique for radioimmunoassay of cortisol in unextracted serum or plasma.  
*Clinical Chemistry* 20: 365, 1974
53. Freye E:  
*Opioide in der Medizin*, 6. Auflage.  
Springer Verlag, Berlin 2004
54. Gall O, Aubineau JF, Berniere J, Desjeux L, Murat I:  
Analgesic effect of low-dose intrathecal morphine after spinal fusion in children.  
*Anesthesiology* 94(3): 447-52, 2001
55. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE:  
Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale.  
*Ann Emerg Med.* 38(6): 633-8, 2001
56. Gaumann DM, Yaksh TL, Tyce GM:  
Effects of intrathecal morphine, clonidine, and midazolam on the somato-sympathoadrenal reflex response in halothane-anesthetized cats.  
*Anesthesiology* 73: 425-32, 1990

57. Gehling M, Tryba M, Lüsebrink T, Zorn A:  
Verbessert der Zusatz von Clonidin zur Spinalanästhesie die analgetische Wirkung niedrig dosierten intrathekalen Morphins?  
*Anaesthesist* 52(3): 204-209, 2003
58. Glick S, Kagan A:  
Radioimmunoassay of arginine vasopressin.  
In: Jaffe BM, Behrmann HR: *Methods of hormone radioimmunoassays*.  
Academic Press, New York 1979
59. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Buerkle H:  
Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation  
*Anaesth Intensivmed*. 44: 218-230, 2003
60. Goldstein DS, Feuerstein G, Izzo JL, Kopin IJ, Keiser HR:  
Validity and reliability of liquid chromatography with electrochemical detection for measuring plasma levels of NE and E in man.  
*Life Sci* 28: 467, 1981
61. Goldstein S et al.:  
A survey of spinal and epidural techniques in adult cardiac surgery.  
*J Cardiothorac Vasc Anesth*. 15(2): 158-68, 2001
62. Gordh T, Post C, Olsson Y:  
Evaluation of the toxicity of subarachnoid clonidine, guanfacine, and a substance P-agonist on rat spinal cord and nerve roots: Light and electron microscopic observations after chronic intrathecal administration.  
*Anesth Analg*. 65: 1303, 1986
63. Goyagi T, Nishikawa T:  
Oral clonidine premedication enhances the quality of postoperative analgesia by intrathecal morphine.  
*Anesth Analg*. 82: 1192-6, 1996
64. Grace D, Bunting H, Milligan KR, Fee JP:  
Postoperative analgesia after co-administration of clonidine and morphine by the intrathecal route in patients undergoing hip replacement.  
*Anesth Analg*. 80: 86-91, 1995
65. Grams A:  
Die endokrine Streßreaktion während minimal invasiver Koronarchirurgie - ein Vergleich zwischen Totaler Intravenöser Anästhesie (Remifentanyl/Propofol) und Balancierter Anästhesie (Fentanyl/Isofluran) – [Dissertation Universität Giessen 2001]  
URL: <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2001/413/>
66. Gray JR et al.:  
Intrathecal morphine for postthoracotomy pain.  
*Anesth Analg*. 65: 873-76, 1986
67. Grossman SA, Sheidler VR, McGuire DB, Geer C, Santor D, Piantadosi S:  
A comparison of the Hopkins Pain Rating Instrument with standard visual analogue and verbal descriptor scales in patients with cancer pain.  
*J Pain Symptom Manage*. 7(4): 196-203, 1992
68. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K:  
Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: Report of a nationwide survey in Sweden.  
*Br J Anaesth*. 54: 479-486, 1982

69. Guyenet PG, Cabot JB:  
Inhibition of sympathetic preganglionic neurons by catecholamines and clonidine:  
Mediation by an  $\alpha$ -adrenergic receptor.  
J Neurosci. 1: 908-17, 1981
70. Gwirtz KH, Young JV, Byers RS, Alley C, Levin K, Walker SG, Stoelting RK:  
The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: Seven  
years' experience with 5969 surgical patients at Indiana university hospital.  
Anesth Analg. 88: 599-604, 1999
71. Hall R, Adderley N, MacLaren C, McIntyre A, Barker R, Imrie D, Allen C, Glenn J,  
Fairhurst K, McLaren R:  
Does intrathecal morphine alter the stress response following coronary artery bypass  
grafting surgery?  
Can J Anesth. 47(5): 463-66, 2000
72. Hao JX, Yu W, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z:  
Effects of intrathecal vs systemic clonidine in treating chronic allodynia-like response in  
spinally injured rats.  
Brain Res. 736: 28-34, 1996
73. Hao JX, Yu W, Wiesenfeld-Hallin Z, Xu X:  
Treatment of chronic allodynia in spinally injured rats: effects of intrathecal selective  
opioid receptor agonists.  
Pain 75: 209-17, 1998
74. Helbo-Hansen S, Fletcher R, Lundberg D, et al.:  
Clonidine and the sympatico-adrenal response to coronary artery bypass surgery.  
Acta Anaesthesiol Scand. 30: 235-42, 1986
75. Hempelmann G, Adams HA:  
Stress and anesthesia.  
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 26(6): 293, 1991
76. Heres EK et al.:  
Minimally invasive direct coronary artery bypass: Anesthetic, monitoring, and pain  
control considerations.  
J Cardiothorac Vasc Anesth. 12(4): 385-9, 1998
77. Ho AM, Chung DC, Joynt GM:  
Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: Estimating the risk of a rare adverse  
event that has not (yet) occurred.  
Chest 117: 551-555, 2000
78. Ho K, Murphy SJ:  
Review of pain-measurement tools.  
Ann Emerg Med 27: 427-432, 1996
79. Hodgson P, Neal J, Pollock J, Liu S:  
The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal).  
Anesth Analg. 88(4): 797-809, 1999
80. Hollenberg M:  
Reliability of the continuous ECG after cardiopulmonary bypass and CABG surgery.  
J Card Surg. 9 (3 Suppl): 410-2, 1994
81. Hood DD, Mallak KA, Eisenach JC, Tong C:  
Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers.  
Anesthesiology 85(2): 315-25, 1996
82. Horlocker TT et al.:  
Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks.  
Reg Anesth Pain Med. 29 (2 Suppl): 1-12, 2004

83. Iovino M, Vanacore A, Steardo L:  
Alpha-2-adrenergic stimulation within the nucleus tractus solitarius attenuates vasopressin release induced by depletion of cardiovascular volume.  
*Pharmacol Biochem Behav.* 37(4): 821-4, 1990
84. Jain U et al. for the Multicenter study of perioperative ischemia research group:  
Electrocardiographic and hemodynamic changes and their association with myocardial infarction during coronary artery bypass surgery: A multicenter study.  
*Anesthesiology* 86: 576-91, 1997
85. Juliao MC, Lauretti GR:  
Low-dose intrathecal clonidine combined with sufentanil as analgesic drugs in abdominal gynecological surgery.  
*J Clin Anesth.* 12(5): 357-2, 2000
86. Kalso E, Mennander S, Tasmuth T, Nilsson E:  
Chronic post-sternotomy pain.  
*Acta Anaesthesiol Scand.* 45(8): 935-9, 2001
87. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN:  
Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain.  
*Clin J Pain.* 12(1): 50-5, 1996
88. Kehlet H, Holte K:  
Effect of postoperative analgesia on surgical outcome.  
*Br J Anaesth.* 87(1): 62-72, 2001
89. Kim MH, Hahn TH:  
The effect of clonidine pretreatment on the perioperative proinflammatory cytokines, cortisol, and ACTH responses in patients undergoing total abdominal hysterectomy.  
*Anesth Analg.* 90: 1441-4, 2000
90. Ko S, Goldstein DH, VanDenKerkhof EG:  
Definitions of "respiratory depression" with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of literature.  
*Can J Anesth.* 50(7): 679-88, 2003
91. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M:  
Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients.  
*Anesth Analg.* 80: 263-8, 1995
92. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC:  
The systemic inflammatory response to cardiac surgery.  
*Anesthesiology* 97(1): 215-52, 2002
93. Lanuza DM:  
Postoperative circadian rhythms and cortisol stress response to two types of cardiac surgery.  
*Am J Crit Care.* 4(3): 212-20, 1995
94. Latham P, Zarate E, White PF, Bossard R, Shi C, Morse LS, Downing LK, Chi L:  
Fast-track cardiac anesthesia: a comparison of remifentanyl plus intrathecal morphine with sufentanil in a desflurane-based anesthetic.  
*J Cardiothorac Vasc Anesth.* 14(6): 645-51, 2000
95. Lee LA, Posner KL, Domino K, Caplan RA, Cheney FW:  
Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s. A closed claims analysis.  
*Anesthesiology* 101: 143-52, 2004
96. Lena P, Balarac N, Arnulf JJ, Teboul J, Bonnet F:  
Intrathecal morphine and clonidine for coronary artery bypass grafting.  
*Br J Anaesth.* 90(3): 300-3, 2003

97. Leong MS, Calabrese JF, Heit G:  
Intraventricular administration of morphine and clonidine.  
*Anesthesiology* 94(6): 1141-1143, 2001
98. Liu N, Bonnet F, Delaunay L, Kermarec N, D'Honneur G:  
Partial reversal of the effects of extradural clonidine by oral yohimbine in postoperative patients.  
*Br J Anaesth.* 70: 515-8, 1993
99. Liu N, Kuhlmann G, Dalibon N, Moutafis M, Levron JC, Fischler M:  
A randomized, double-blinded comparison of intrathecal morphine, sufentanil and their combination versus IV morphine patient-controlled analgesia for postthoracotomy pain.  
*Anesth Analg.* 92(1): 31-6, 2001
100. Liu S, McDonald SB:  
Current issues in spinal anesthesia.  
*Anesthesiology* 94(5): 888-906, 2001
101. Liu S, Block BM, Wu CL:  
Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery.  
*Anesthesiology* 101(1): 153-61, 2004
102. Loick HM, Schmidt C, Van Aken H et al:  
High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting.  
*Anesth Analg.* 88: 701-9, 1999
103. Macintyre PE:  
Safety and efficacy of patient-controlled analgesia.  
*Br J Anaesth.* 87(1): 36-46, 2001
104. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM:  
Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery.  
*N Engl J Med.* 27, 323(26): 1781-8, 1990
105. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, et al.:  
Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery.  
*Anesthesiology* 76: 342-53, 1992
106. Marwaha J, Kehne JH, Commissaris RL, Lakoski J, Shaw W, Davis M:  
Spinal clonidine inhibits neural firing in locus coeruleus.  
*Brain Res.* 276: 379-382, 1983
107. Mathews ET:  
Intrathecal morphine in open heart surgery.  
*Lancet* 2(8193): 543, 1980
108. Mayson KV, Gofton EA, Chambers KG:  
Premedication with low dose oral clonidine does not enhance postoperative analgesia of intrathecal morphine.  
*Can J Anaesth* 47(8): 752-7, 2000
109. Maze M, Tranquilli W:  
Alpha-2-adrenoreceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia.  
*Anesthesiology* 74(3): 581-605, 1991
110. Meert TF, DeKock M:  
Potentiation of the analgesic properties of fentanyl-like opioids with  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in rats.  
*Anesthesiology* 81: 677-88, 1994

111. Meier FA, Coombs DW, Saunders RL, Pageau MG:  
Pathologic anatomy of constant morphine infusion by intraspinal silastic catheter.  
*Anesthesiology* 57: A206, 1982
112. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L:  
Severe neurological complications after central neuraxial blockades in sweden 1990-1999.  
*Anesthesiology* 101(4): 950-9, 2004
113. Moore CM, Cross HM, Desborough JP, Burrin JM, Macdonald IA, Hall GM:  
Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery.  
*Br J Anaesth.* 75: 387-93, 1995
114. Myles PS et al.:  
Clonidine and cardiac surgery: haemodynamic and metabolic effects, myocardial ischaemia and recovery.  
*Anaesth Intensive Care* 27(2): 137-47, 1999
115. Neumann F, Schenk B:  
Endokrinpharmakologie/ Pharmakotherapie mit Hormonen in  
"Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie", 5. Auflage  
Hersg.: Forth W, Henschler D, Rummel W – Wissenschaftsverlag 1988
116. Nordberg G et al.:  
Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia.  
*Anesthesiology* 60: 448-454, 1984
117. Odoom JA, Sih IL:  
Epidural analgesia and anticoagulant therapy: experience with one thousand cases of continuous epidurals.  
*Anaesthesia* 38: 254-9, 1983
118. Ohnhaus EE, Adler R:  
Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale.  
*Pain* 1(4): 379-84, 1975
119. Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, et al.:  
Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy.  
*Anesthesiology* 73: 1227-35, 1990
120. Owen MD, Özsarac Ö, Sahin S, Uckukaya N, Kaplan N, Magunaci I:  
Low dose clonidine and neostigmine prolong the duration of intrathecal bupivacaine-fentanyl for labor analgesia.  
*Anesthesiology* 92: 361-6, 2000
121. Paalzow L:  
Analgesia produced by clonidine in mice and rats.  
*J Pharm Pharmacol.* 26: 361-363, 1974
122. Pasternak GW, Wood PJ:  
Multiple mu opiate receptors.  
*Life Sci* 26; 38(21): 1889-98, 1986
123. Pert CB, Snyder SH:  
Opiate receptor: demonstration in nervous tissue.  
*Science* 179(77): 1011-4, 1973
124. Pertovaara A, Hämäläinen MM:  
Spinal potentiation and supraspinal additivity in the antinociceptive interaction between systemically administered alpha-2-adrenoceptor agonist and cocaine in the rat.  
*Anesth Analg.* 79: 261-6, 1994



125. Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E:  
Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study.  
*Acta Anaesthesiol Scand.* 43(5): 563-7, 1999
126. Peskind ER, Raskind MA, Leake RD, Ervin MG, Ross MG, Dorsa DM:  
Clonidine decreases plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressin but not oxytocin in humans.  
*Neuroendocrinology* 46(5): 395-400, 1987
127. Plummer JL, Cmielewski PL, Gourlay GK, et al.:  
Antinociceptive and motor effects of intrathecal morphine combined with intrathecal clonidine, noradrenaline, carbachol or midazolam in rats.  
*Pain* 49: 145-52, 1992
128. Pouttu J, Scheinin B, Rosenberg PH, et al.:  
Oral premedication with clonidine: effects on stress responses during general anaesthesia.  
*Acta Anaesth Scand.* 31: 730-4, 1987
129. Rao-TLK:  
Anticoagulation following placement of epidural and subarachoid catheters: An evaluation of neurologic sequelae.  
*Anesthesiology* 55: 618-620, 1981
130. Rawal N, Möllefors K, Axelsson K, Lingårdh G, Widman B:  
An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal.  
*Anesth Analg.* 62: 641-7, 1983
131. Rawal N, Arner S, Gustafsson LL, Allvin R:  
Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia in Sweden. A nationwide follow-up survey.  
*Br J Anaesth.* 59(6): 791-9, 1987
132. Rawal N:  
Treating postoperative pain improves outcome.  
*Minerva Anesthesiol.* 67 (9 Suppl. 1): 200-5, 2001
133. Reves JG, Karp RB, Buttner EE, Tosone S, Smith LR, Samuelson PN, Kreusch GR, Oparil S:  
Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man.  
*Circulation* 66(1): 49-55, 1982
134. Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg MIJ:  
The reliability of a linear analogue for evaluating pain.  
*Anaesthesia* 31: 1191-8, 1976
135. Roth-Isigkeit AK, Schmucker P:  
Postoperative dissociation of blood levels of cortisol and adrenocorticotropin after coronary artery bypass grafting surgery.  
*Steroids* 62(11): 695-9, 1997
136. Ruff RL, Dougherty JH:  
Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation.  
*Stroke* 12: 879-81, 1981
137. Schmidt A, Nolte H:  
Subdurale und epidurale Hämatome nach rückenmarknahen Regionalanästhesien.  
*Anaesthesist* 41: 276-284, 1992
138. Schmitt H, LeDouarec J-C, Petillot N:  
Antinociceptive effects of some alpha-sympathomimetic agents.  
*Neuropharmacology* 13: 289-294, 1974

139. Sebel PS, Aun C, Fiolet J, Noonan K, Savege TM, Colvin MP:  
Endocrinological effects of intrathecal morphine.  
*Eur J Anaesthesiol* 2(3): 291-6, 1985
140. Shroff A et al.:  
Effects of intrathecal opioid on extubation time, analgesia, and intensive care unit stay following coronary artery bypass grafting.  
*J Clin Anesth.* 9(5): 415-9, 1997
141. Siddall PJ, Gray M, Rutkowski S, Cousins MJ:  
Intrathecal morphine and clonidine in the management of spinal cord injury pain: a case report.  
*Pain* 59: 147-8, 1994
142. Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, Mather LE, Rutkowski SB, Cousins MJ:  
The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury.  
*Anesth Analg.* 91: 1493-8, 2000
143. Sites BD, Beach M, Biggs R, Rohan C, Wiley C, Rassias A, Gregory J, Fanciullo G:  
Intrathecal clonidine added to a bupivacaine-morphine spinal anesthetic improves postoperative analgesia for total knee arthroplasty.  
*Anesth Analg.* 96(4): 1083-8, 2003
144. Slogoff S, Keats A:  
Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction?  
*Anesthesiology* 62(2): 107-14, 1985
145. Smith RC, Leung JM, Mangano DT:  
Postoperative myocardial ischemia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery.  
*Anesthesiology* 74(3): 464-73, 1991
146. Stamer U, Mpasios N, Stuber F, Laubenthal H, Maier C:  
Postoperative pain therapy in Germany.  
*Anaesthesist* 51(4): 248-57, 2002
147. Stenseth R et al.:  
Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery II: Effects on the endocrine metabolic response.  
*Acta Anaesthesiol Scand.* 38: 834-839, 1994
148. Stone JG, Cozine KA, Wald A:  
Nocturnal oxygenation during patient-controlled analgesia.  
*Anesth Analg.* 89(1): 3-6, 1999
149. Stümeier KD, Mainzer B, Cierpka J, Sandmann W, Tarnow J:  
Small, oral dose of clonidine reduces the incidence of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery.  
*Anesthesiology* 85(4): 706-12, 1996
150. Swenson JD, Hullander RM, Wingler K, Leivers D:  
Early extubation after cardiac surgery using combined intrathecal sufentanil and morphine.  
*J Cardiothorac Vasc Anesth.* 8: 509-14, 1994
151. Tamsen A, Gordh T:  
Epidural clonidine produces analgesia (letter).  
*Lancet* 2: 231-2, 1984
152. Taylor A et al.:  
Intrathecal morphine: one year's experience in cardiac surgical patients.  
*J Cardiothorac Vasc Anesth.* 10(2): 225-8, 1996

153. Todd KH, Funk KG, Funk JP et al.:  
Clinical significance of reported changes in pain severity.  
Ann Emerg Med. (27): 485-489, 1996
154. Tryba M:  
Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: Pro.  
Anästhesi Intensivmed Notfallmed Schmerzther 28: 179-81, 1993
155. Ulsenheimer K:  
Ethisch-juristische Aspekte der perioperativen Patientenversorgung.  
Anaesthesist 46 (Suppl. 1): 114-19, 1997
156. Ummenhofer WC, Arend RH, Shen DD, Bernards CM:  
Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil.  
Anesthesiology 92: 739-53, 2000
157. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J:  
Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia.  
Anesth Analg. 79(6): 1165-77, 1994
158. Vanstrum GS:  
Postoperative effects of intrathecal morphine in coronary artery bypass surgery.  
Anesth Analg. 67: 261-67, 1988
159. Vincenty C et al.:  
Comparison of intrathecal and intravenous morphine in post coronary bypass surgery.  
Crit Care Med. 308A, 1985
160. Waldman SD, Feldstein GS, Waldman HJ et al.:  
Caudal administration of morphine sulfate in anticoagulated und thrombocytopenic patients.  
Anesth Analg. 66: 267-8, 1987
161. Wang-JK et al.:  
Pain relief by intrathecally applied morphine in man.  
Anesthesiology 50: 149-151, 1979
162. Watt I, Ledingham IM:  
Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit.  
Anaesthesia 39(10): 973-81, 1984
163. Weissman C:  
The metabolic response to stress: an overview and update.  
Anesthesiology 73(2): 308-27, 1990
164. Willems S, Weiss C, Meinertz T:  
Tachyarrhythmias following coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, mechanisms, and current therapeutic strategies.  
Thorac Cardiovasc Surg. 45(5): 232-7, 1997
165. Wulf H:  
Perioperative Schmerztherapie.  
Schmerztherapie – Thieme AINS Bd. 4; 497-513, 2002.
166. Yaksh TL, Rudy TA:  
Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics.  
Science 192: 1357-8, 1976
167. Yaksh TL:  
Spinal opiate analgesia: Characteristics und principles of action.  
Pain 11: 293-346, 1981

168. Yaksh TL, Reddy SV:  
Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen.  
*Anesthesiology* 59: 175-81, 1983
169. Zahradnik R, Brennan G, Hutchison JS, Odell WD:  
Immunoradiometric assay of corticotropin with use of avidin-biotin separation.  
*Clinical Chemistry* 35: 804, 1989
170. Zarate E, Latham P, White PF, Bossard R, Morse L, Douning LK, Shi C, Chi L:  
Fast-track cardiac anesthesia: use of remifentanyl combined with intrathecal morphine as an alternative to sufentanil during desflurane anesthesia.  
*Anesth Analg.* 91 (2): 283-7, 2000

## 9 Tabellarischer Anhang der Ergebnisse

Variable (Einheit)	Kontrollgruppe			Morphin-Spinalanalg.			Mo.-Clon.-Spinalanalg.		
	MW	Median	Std. Abw.	MW	Median	Std. Abw.	MW	Median	Std. Abw.
HF 1 (min <sup>-1</sup> )	63	63	9,26	64	12	144,50	66	66	8,39
HF 2 (min <sup>-1</sup> )	61	63	9,61	63	12	150,26	63	62	8,91
HF 3 (min <sup>-1</sup> )	65	64	11,72	62	12	139,98	62	60	8,21
HF 4 (min <sup>-1</sup> )	72	75	11,02	70	15	216,27	70	69	11,67
HF 5 (min <sup>-1</sup> )	83	85	11,63	81	12	155,29	81	82	8,34
HF 6 (min <sup>-1</sup> )	87	85	13,30	87	12	152,50	89	94	16,37
HF 7 (min <sup>-1</sup> )	87	85	15,75	84	10	99,07	87	88	11,94
HF 8 (min <sup>-1</sup> )	92	91	10,96	88	12	135,10	86	87	9,34
HF 9 (min <sup>-1</sup> )	95	97	11,66	89	9	86,83	88	86	8,24
MAP 1 (mm Hg)	93	90	19,36	98	97	12,20	90	88	15,02
MAP 2 (mm Hg)	96	94	18,02	100	100	12,78	92	96	14,61
MAP 3 (mm Hg)	77	78	13,95	79	82	11,79	72	73	9,75
MAP 4 (mm Hg)	86	86	14,78	95	92	12,08	79	80	15,00
MAP 5 (mm Hg)	85	86	16,35	85	80	18,57	78	81	12,48
MAP 6 (mm Hg)	81	80	9,07	84	80	11,93	83	82	13,48
MAP 7 (mm Hg)	79	79	8,91	77	77	9,36	77	76	10,43
MAP 8 (mm Hg)	83	85	7,99	76	76	8,51	78	75	10,91
MAP 9 (mm Hg)	94	91	12,20	88	88	9,19	85	85	9,27
Cort 1 (µg/dl)	10	9	3,34	11	10	3,74	9	9	2,19
Cort 2 (µg/dl)	26	22	11,48	31	33	9,89	28	29	8,54
Cort 3 (µg/dl)	48	47	13,88	49	51	10,61	45	43	14,25
Cort 4 (µg/dl)	54	56	16,87	51	50	12,90	46	53	16,04
Cort 5 (µg/dl)	36	35	11,36	44	46	13,04	30	29	11,77
ADH 1 (pg/ml)	6	4	7,12	14	3	33,51	7	3	12,91
ADH 2 (pg/ml)	38	28	30,80	52	38	39,21	41	31	32,47
ADH 3 (pg/ml)	90	94	35,59	87	101	40,82	74	67	41,52
ADH 4 (pg/ml)	70	70	23,15	61	53	39,26	56	48	35,68
ADH 5 (pg/ml)	21	15	13,89	27	31	7,58	19	17	11,78
ACTH 1 (pg/ml)	26	16	30,43	23	15	26,83	13	10	8,94
ACTH 2 (pg/ml)	110	69	82,04	157	132	161,25	140	111	123,76
ACTH 3 (pg/ml)	534	358	461,23	341	164	314,24	250	176	230,33
ACTH 4 (pg/ml)	294	175	362,22	153	54	209,37	104	53	109,24
ACTH 5 (pg/ml)	19	17	11,21	28	23	20,94	23	18	11,86
Adr 1 (pg/ml)	73	62	40,69	99	76	88,11	82	67	54,44
Adr 2 (pg/ml)	127	89	139,83	180	143	136,40	145	82	135,45
Adr 3 (pg/ml)	367	253	304,02	386	307	263,40	304	296	182,22
Adr 4 (pg/ml)	182	180	104,53	240	179	220,63	185	137	144,12
Adr 5 (pg/ml)	119	100	63,13	118	104	59,14	98	87	42,75
NAdr 1 (pg/ml)	129	113	80,30	161	123	107,47	150	142	90,07
NAdr 2 (pg/ml)	166	113	154,65	191	209	120,40	141	120	110,88

NAdr 3 (pg/ml)	409	345	236,40	474	396	342,29	361	273	247,41
NAdr 4 (pg/ml)	226	207	151,15	307	233	206,06	215	181	179,26
NAdr 5 (pg/ml)	391	361	197,64	349	329	156,73	252	240	165,77
VAS 1	1,1	0,0	1,51	0,1	0,0	0,52	0,1	0,0	0,50
VAS 2	1,0	0,5	1,22	0,3	0,0	0,90	0,3	0,0	0,79
VAS 3	1,2	1,3	1,30	0,1	0,0	0,26	0,2	0,0	0,60
VAS 4	2,2	2,0	1,25	1,0	0,0	1,53	0,8	0,0	1,15
VAS 5	2,1	2,0	1,30	2,0	1,5	1,44	1,9	1,5	1,58
VAS 6	2,1	2,3	1,12	1,8	1,5	1,13	2,2	1,3	2,20
VAS 7	1,9	1,5	1,08	1,6	1,5	1,23	1,9	2,0	1,26
Sed 1	2,1	2,0	0,50	2,5	3,0	0,52	2,2	2,0	0,54
Sed 2	1,9	2,0	0,34	2,0	2,0	0,38	1,8	2,0	0,40
Sed 3	1,4	1,0	0,51	1,5	1,0	0,52	1,4	1,0	0,63
Sed 4	1,1	1,0	0,34	1,2	1,0	0,41	1,1	1,0	0,34
Sed 5	1,1	1,0	0,25	1,1	1,0	0,35	1,1	1,0	0,34
Sed 6	1,1	1,0	0,25	1,0	1,0	0,00	1,0	1,0	0,00
Sed 7	1,0	1,0	0,00	1,1	1,0	0,26	1,0	1,0	0,00

## Lebenslauf

Andreas Kayß  
Gerstunger Allee 8  
36179 Bebra

### **Persönliche Daten**

Geboren: 09.03.1965 Wattenscheid  
Familienstand: verheiratet, 3 Kinder  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Konfession: römisch katholisch

### **Ausbildungsdaten**

Schule:  
1971 - 75 Grundschole West in Bochum  
1975 - 84 Märkisches Gymnasium Bochum  
22.05.84 Abitur  
  
Wehrdienst:  
10/84 – 12/85 im Sanitätsdienst  
  
Studium:  
21.04.1986 Beginn des Medizinstudiums  
an der Universität Düsseldorf  
15.03.1988 Physikum  
29.08.1989 1. Staatsexamen  
27.08.1991 2. Staatsexamen  
21.10.1991 Praktisches Jahr an den Städtischen Kliniken  
Neuss-Lukaskrankenhaus-GmbH  
(Wahlfach: Pädiatrie)  
09.12.1992 3. Staatsexamen

### **Beruflicher Werdegang**

01.01.93 - 30.06.93 AIP in der Anästhesie Ev. Krankenhaus Unna  
(CA: Dr. Ippach)  
01.07.93 - 30.06.94 AIP in der Anästhesie St. Antonius Kliniken Wuppertal  
(CÄ: Dr. Hesslenberg)  
01.07.94 - 30.06.97 Assistent in der Anästhesie Krankenhaus Neuwerk, Mönchengladbach  
(CA: Dr. Sczieska)  
23.10.1997 Prüfung und Anerkennung zum Facharzt für Anästhesie  
01.07.97 – dato Anästhesist in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des Herz-  
Kreislaufzentrums Rotenburg an der Fulda – seit dem 01.01.2004 als  
Funktionsoberarzt (CA: PD Dr. D. Kling)

## **Danksagung**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei allen, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein besonderer Dank gilt meinem Chef und Betreuer Herrn PD Dr. med. Kling für die Überlassung des Themas, seine Geduld und Zuspruch, der Firma Braun für die freundliche zur Verfügung-Stellung die PCA-Pumpe für die Dauer der Studie, der Firma Sarstedt für die kostenlose Überlassung der Probenbehälter, meinen Kollegen, Mitarbeitern aus den Bereichen Anästhesie, Intensivmedizin, Labor und Telemetrie, Herrn Dipl.-Math. W. Pabst für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung, Fr. Erbe und Herrn Prof. Dr. med. Adams für die umfangreichen laborchemischen Analysen, meiner Familie für die liebevolle, langmütige Begleitung und last but not least unseren Patienten, die sich uneigennützig zur Verfügung gestellt haben.

## **Erklärung**

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.



édition scientifique  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D - 3 5 3 9 6 G I E S S E N

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5121-1



9 783835 195121